Photochemische und thermische Umwandlungen einiger Colchicum-Alkaloide und ihrer Lumiverbindungen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

HANS JOCHEN KUHN

aus Neidenburg

Göttingen
1964

Gedruckt von der Reproabteilung
der Abt. Strahlenchemie am
Max-Planck-Institut f. Kohlenforschung
Mülheim a.d. Ruhr
Juli 1965

D 7

Photochemische und thermische Umwandlungen einiger Colchicum-Alkaloide und ihrer Lumiverbindungen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

HANS JOCHEN KUHN

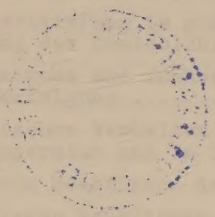
aus Neidenburg

Göttingen
1964

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Referent: Prof.Dr.G.O.Schenck
Korreferent: Prof.Dr.H.Brockmann
Tag der mündlichen Prüfung: 26.Juni 1964

Diese Arbeit wurde in der Zeit vom Sommer 1959 bis zum Herbst 1962 in der Abteilung Strahlenchemie (Direktor: Prof.Dr.G.O.Schenck) am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim-Ruhr angefertigt.



Herrn Prof.Schenck, meinem verehrten Lehrer, danke ich herzlich für die Aufgabenstellung, wertvolle Diskussionen und für die großzügige materielle Unterstützung dieser Arbeit.

Zahlreiche weiterführende Anregungen erhielt ich auch in der Diskussion meiner Untersuchungen mit den Herren O.-A. Neumüller und W.Eisfeld. Herrn O.-A.Neumüller danke ich besonders für die kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
T	**Theoretischer Teil**	
T 0	Einführung und Problemstellung	1
T 1	1-Colchicin	3
T 1.0	Einleitung und Literaturübersicht	3
T 1.1	Photoisomerisierung des Colchicins	15
T 1.1.1	Ultraviolettspektroskopische Verfolgung	15
T 1.1.2	Photoisomerisierung im präparativen Maßstab. Darstellung der Lumicolchicine	17
T 1.1.3	Polarimetrische und dünnschichtchromatographische Verfolgung	19
T 1.1.4	Photochemisches Verhalten des Colchicins bei tiefer Temperatur und im festen Zustand	21
T 1.2	Photochemische Reaktionen der Lumicolchicine	22
T 1.2.1	Photochemische Reaktionen des ß-Lumicolchicins	22
T 1.2.2	Photoisomerisierung des γ-Lumicolchicins	23
T 1.2.3	Photoisomerisierung des α-Lumicolchicins	24
T 1.2.3.1	Ultraviolettspektroskopische Verfolgung	24
T 1.2.3.2	Unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle	25
T 1.2.4	Diskussion	27
T 1.3	Thermische Reaktionen der Lumicolchicine	30
T 1.3.1	Thermische Isomerisierung des ß-Lumicolchicins	30
T 1.3.2	Thermische Isomerisierung des γ-Lumicolchicins	32
T 1.3.3	Thermische Isomerisierung von α-Lumicolchicin zu ß-Lumicolchicin. Bestimmung der Aktivierungsenergie	34
T 1.4	Weitere Reaktionen der Lumicolchicine	38
T 1.4.1	Umsetzungen des ß-Lumicolchicins	38
T 1.4.2	Isomerisierung von ß- und γ-Lumicolchicin im alkalischen Medium	43
T 1.4.3	Umsetzungen des α-Lumicolchicins	46
T 1.5	Zur Konstitution des α-Lumicolchicins als X. Molekulargewichtsbestimmungen	50
T 1.6	Zur Konstitution des α-Lumicolchicins als XI	61

		Seite
T 1.7	Zusammenfassung	67
T 1.8	Literaturverzeichnis zum Kapitel T 1	72
T 2	l-Colchicein	80
T 2.0	Einleitung und Literaturübersicht	80
T 2.1	Darstellung des Colchiceins	84
T 2.2	Photoisomerisierung des Colchiceins	84
T 2.2.1	Ultraviolettspektroskopische Verfolgung	84
T 2.2.2	Polarimetrische Verfolgung. Isolierung der Lumicolchiceine A und B im 100mg-Maßstab	86
T 2.2.3	Polarimetrische und dünnschichtchromatographische Verfolgung	88
T 2.2.4	Photoisomerisierung des Colchiceins im präparativen Maßstab	92
T 2.2.4.1	Darstellung des Lumicolchiceins A bei verschiedenen Konzentrationen	92
T 2.2.4.2	Darstellung des Lumicolchiceins B neben Lumicolchicein A	94
T 2.3	Photochemische Reaktionen der Lumicolchiceine	95
T 2.3.1	Photoisomerisierung des Lumicolchiceins B	95
T 2.3.2	Photochemisches Verhalten des Lumicolchiceins A	98
T 2.3.3	Photochemisches Verhalten der Lumicolchiceine und des Colchiceins im adsorbierten Zustand	99
T 2.4	Thermisches Verhalten der Lumicolchiceine	100
T 2.4.1	Thermisches Verhalten des Lumicolchiceins B	100
T 2.4.2	Thermisches Verhalten des Lumicolchiceins A	101
T 2.5	Weitere Umsetzungen der Lumicolchiceine	103
T 2.5.1	Konstitutionsbeweis für das Lumicolchicein B	103
T 2.5.2	Zur Konstitution des Lumicolchiceins A	110
T 2.6	Zusammenfassung	115
T 2.7	Literaturverzeichnis zum Kapitel T 2	118
T 3	l-Isocolchicin	122
T 3.0	Einleitung und Literaturübersicht	122
T 3.1	Belichtung von Isocolchicin unter ultraviolettspektroskopischer Kontrolle	123
T 3.2	Belichtung von Isocolchicin unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle	124
T 3.3	Literaturverzeichnis zum Kapitel T 3	128

		Seite
T 4	l-Demecolcin und l-Demecolcinacetat	129
T 4.0	Einleitung und Literaturübersicht	129
T 4.1	Photoisomerisierung des Demecolcins	130
T 4.1.1	Unter ultraviolettspektroskopischer Kontrolle ..	130
T 4.1.2	Unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle	130
T 4.2	Photoisomerisierung des Demecolcinacetats	132
T 4.2.1	Unter ultraviolettspektroskopischer Kontrolle ..	132
T 4.2.2	Unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle	132
T 4.3	Zusammenfassung	134
T 4.4	Literaturverzeichnis zum Kapitel T 4	134
T 5	Allocolchicin und Allocolchicein	136
T 5	Literaturverzeichnis zum Kapitel T 5	137
T 6	Maleinsäureanhydrid-Addukte des Colchicins	138
T 6.0	Einleitung und Literaturübersicht	138
T 6.1	Thermische Darstellung	139
T 6.2	Photochemische Darstellung	141
T 6.3	Literaturverzeichnis zum Kapitel T 6	143
T 7	Versuche zur sensibilisierten Photo-Oxydation des Colchicins und der Lumicolchicine	144
T 7.1	Colchicin	144
T 7.2	α- und ß-Lumicolchicin	146
T 7.3	Literaturverzeichnis zum Kapitel T 7	146
T 8	Oxy-ß-lumicolchicin	147
T 8.1	Darstellung des Oxy-ß-lumicolchicins	147
T 8.2	Umwandlungen des Oxy-ß-lumicolchicins	149
T 8.3	Diskussion der IR-Spektren	153
T 8.4	Zur Konstitution des Oxy-ß-lumicolchicins	156
T 8.5	Literaturverzeichnis zum Kapitel T 8	159
T 9	Infrarot- und Kernresonanz-Spektren	161
T 9.1	Infrarot-Spektren von Derivaten des Colchicins und der Lumicolchicine	161
T 9.2	Kernresonanz-Spektren	166
T 9.3	Literaturverzeichnis zum Kapitel T 9	169
T 10	Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	170

Seite

E Experimenteller Teil

E 1 l-Colchicin 172

E 1.0 Analytische und physikalische Daten des Colchicins 172

E 1.1 Photoisomerisierung des Colchicins 173

E 1.1.1 Ultraviolettspektroskopische Verfolgung 173

E 1.1.1.1 In Wasser 173
E 1.1.1.2 In Methanol 174

E 1.1.2 Photoisomerisierung des Colchicins im präparativen Maßstab. Darstellung der Lumicolchicine 174

E 1.1.2.1 In Wasser 174
E 1.1.2.1.1 Im Sonnenlicht 174
E 1.1.2.1.2 Mit Hg-Hochdruckbrenner 175
E 1.1.2.2 In Methanol 177
E 1.1.2.2.1 Ohne Lichtfilter 177
E 1.1.2.2.2 Mit Lichtfilter 177
E 1.1.2.3 Analytische und physikalische Daten der Lumicolchicine 178
E 1.1.2.3.1 α-Lumicolchicin 178
E 1.1.2.3.2 ß-Lumicolchicin 178
E 1.1.2.3.3 γ-Lumicolchicin 179

E 1.1.3 Polarimetrische und dünnschichtchromatographische Verfolgung der Photoisomerisierung des Colchicins 179

E 1.1.4 Photochemisches Verhalten des Colchicins und der Lumicolchicine bei tiefer Temperatur (-190°C) 181

E 1.2 Photochemische Reaktionen der Lumicolchicine .. 183

E 1.2.1 Photochemische Reaktionen des ß-Lumicolchicins 183

E 1.2.1.1 Belichtung von ß-Lumicolchicin (α-Lumicolchicin und Colchicin) im festen Zustand.... 183
E 1.2.1.2 Photoisomerisierung des ß-Lumicolchicins unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle 183
E 1.2.1.2.1 Photoisomerisierung von ß-Lumicolchicin in ein Gemisch von ß- und γ-Lumicolchicin 184
E 1.2.1.2.2 Darstellung von α- aus ß-Lumicolchicin... 186

E 1.2.2 Photoisomerisierung des γ-Lumicolchicins in ein Gemisch von ß- und γ-Lumicolchicin 186

		Seite
E 1.2.3	Photoisomerisierung des α-Lumicolchicins	187
E 1.2.3.1	Ultraviolettspektroskopische Verfolgung ...	187
E 1.2.3.1.1	In Methanol (bzw. Äthanol)	187
E 1.2.3.1.2	In Dimethylsulfoxyd	188
E 1.2.3.2	Photoisomerisierung des α-Lumicolchicins unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle	188
E 1.3	Thermische Reaktionen der Lumicolchicine	189
E 1.3.1	Thermisches Verhalten des ß-Lumicolchicins ..	189
E 1.3.1.1	Untersuchung der thermischen Stabilität des ß-Lumicolchicins	189
E 1.3.1.2	Thermische Isomerisierung von ß-Lumicolchicin in Colchicin	190
E 1.3.1.2.1	Pyrolyse durch Erhitzen im Salzbad	190
E 1.3.1.2.1.1	Dünnschichtchrom. Untersuchung	190
E 1.3.1.2.1.2	Chrom. Trennung des Pyrolysats	191
E 1.3.1.2.2	An einer Pyrolysierkolonne	191
E 1.3.2	Thermisches Verhalten des γ-Lumicolchicins ..	192
E 1.3.3	Thermische Isomerisierung von α-Lumicolchicin in ß-Lumicolchicin	193
E 1.3.3.1.1-3	Im festen Zustand	193
E 1.3.3.2.1-2	In Lösung	193
E 1.3.3.2.3	Bestimmung der Aktivierungsenergie der thermischen Isomerisierung von α- in ß-Lumicolchicin in Dimethylsulfoxyd	194
E 1.4	Weitere Reaktionen der Lumicolchicine	196
E 1.4.1	Umsetzungen des ß-Lumicolchicins	196
E 1.4.1.1	Derivate des ß-Lumicolchicins	196
E 1.4.1.1.1	Oxime	196
E 1.4.1.1.2	2.4-Dinitrophenylosazon	197
E 1.4.1.2	Reduktion zu Dihydro-ß-lumicolchicin	197
E 1.4.1.2.1	Photochemisches Verhalten des Dihydro-ß-lumicolchicins	198
E 1.4.1.3	ß-Lumicolchicin aus Dihydro-ß-lumicolchicin	198
E 1.4.1.3.1	Oxydation von Dihydro-ß-LC mit Chromsäure-Pyridin-Komplex	198
E 1.4.1.3.2	Oxydation von Dihydro-ß-LC mit MnO_2.....	198
E 1.4.1.4	Tetrahydro-ß-lumicolchicin aus ß-Lumicolchicin	199
E 1.4.1.5	Tetrahydro-ß-lumicolchicin aus Dihydro-ß-lumicolchicin	200
E 1.4.1.6	Desmethyldihydro-ß-lumicolchicin	201
E 1.4.1.6.1	Aus Dihydro-ß-lumicolchicin	201
E 1.4.1.6.2	Aus ß-Lumicolchicin	201
E 1.4.1.6.3	Desmethyldihydro-ß-lumicolchicin-acetat..	202
E 1.4.1.6.4	2.4-Dinitrophenylosazon	202
E 1.4.1.6.5	Katalytische Hydrierung	203

Seite

E 1.4.1.7 Desmethyltetrahydro-ß-lumicolchicin aus Desmethyldihydro-ß-lumicolchicin 203
E 1.4.1.8 Perjodat-Oxydation von Desmethyltetrahydro-ß-lumicolchicin zum bis-Aldehyd. bis-2.4-Dinitrophenylhydrazon 204
E 1.4.1.9 Dihydro-γ-lumicolchicin aus γ-Lumicolchicin 205
E 1.4.2 Isomerisierung von ß- und γ-Lumicolchicin im alkalischen Medium 205
E 1.4.2.1 Isomerisierung von ß- in γ-Lumicolchicin .. 205
E 1.4.2.2 Isomerisierung von γ- in ß-Lumicolchicin .. 206
E 1.4.3 Umsetzungen des α-Lumicolchicins 207
E 1.4.3.1 Versuche zur Darstellung von Derivaten des α-Lumicolchicins 207
E 1.4.3.2 Verhalten des α-Lumicolchicins gegenüber Säure und Alkali 208
E 1.4.3.3 Versuche zur katalytischen Hydrierung des α-Lumicolchicins 209
E 1.4.3.4 Dihydro-α-lumicolchicin 209
E 1.4.3.4.1 Darstellung in verschiedenen Lösungsmitteln 209
E 1.4.3.4.2 Versuche zur partiellen Reduktion des α-Lumicolchicins 211
E 1.4.3.4.3 α-Lumicolchicin aus Dihydro-α-lumicolchicin 213
E 1.4.3.4.3.1 Oxydation von Dihydro-α-LC mit MnO_2.... 213
E 1.4.3.4.3.2 Oxydation von Dihydro-α-LC mit Chromsäure-Pyridin-Komplex 214
E 1.4.3.4.4 Versuch zur partiellen Oxydation von Dihydro-α-lumicolchicin 214
E 1.4.3.4.5 Derivate des Dihydro-α-lumicolchicins ... 215
E 1.4.3.4.5.1 Dihydro-α-lumicolchicin-acetat 215
E 1.4.3.4.5.2 Dihydro-α-lumicolchicin-Methylenjodid-komplex (?) 216
E 1.4.3.4.6 Photochemisches Verhalten des Dihydro-α-lumicolchicins 216
E 1.4.3.4.7 Thermisches Verhalten des Dihydro-α-lumicolchicins 217
E 1.4.3.4.8 Versuche zur Hydrolyse des Dihydro-α-lumicolchicins 218
E 1.4.3.4.9 Versuch zur katalytischen Hydrierung von Dihydro-α-lumicolchicin 219
E 1.4.3.5 Titration von α- und Dihydro-α-lumicolchicin mit Phthalomonopersäure 219
E 1.5 Ausführung der Molekulargewichtsbestimmungen... 221
E 1.5.1 Kryoskopie 221
E 1.5.2 Ebullioskopie 221
E 1.5.3 Isotherme Destillation 221
E 1.6 Literaturverzeichnis zum Kapitel E 1 222

		Seite
E 2	1-Colchicein	224
E 2.1	Darstellung des Colchiceins	224
E 2.2.	Photoisomerisierung des Colchiceins	224
E 2.2.1	Ultraviolettspektroskopische Verfolgung der Photoisomerisierung	224
E 2.2.1.1	In Methanol	225
E 2.2.1.2	In Chloroform	225
E 2.2.1.3	In methanolischer Kalilauge	225
E 2.2.2	Polarimetrische Verfolgung der Photoisomerisierung. Isolierung der Lumicolchiceine A und B im 100 mg-Maßstab	226
E 2.2.2.1	In Methanol. Lumicolchicein B	226
E 2.2.2.2	In Chloroform. Lumicolchicein A	226
E 2.2.2.3	In Methanol. Lumicolchicein A	227
E 2.2.2.4	In Methanol. Lumicolchicein A und B	227
E 2.2.3	Polarimetrische und dünnschichtchromatographische Verfolgung der Photoisomerisierung in Methanol	228
E 2.2.3.1	Lumicolchicein A	228
E 2.2.3.2	Lumicolchicein A und B. Bestimmung der quantitativen Zusammensetzung des Reaktionsprodukts	228
E 2.2.4	Photoisomerisierung des Colchiceins im präparativen Maßstab	230
E 2.2.4.1	Darstellung des Lumicolchiceins A bei verschiedenen Konzentrationen	230
E 2.2.4.1.1	2.6×10^{-2}molar	230
E 2.2.4.1.2	2.6×10^{-3}molar	231
E 2.2.4.1.3	2.6×10^{-4}molar	231
E 2.2.4.2	Darstellung des Lumicolchiceins B neben Lumicolchicein A. Chromatographische Trennung	232
E 2.3	Photochemische Reaktionen der Lumicolchiceine	235
E 2.3.1	Photoisomerisierung des Lumicolchiceins B	235
E 2.3.1.1	Ultraviolettspektroskopische Verfolgung	235
E 2.3.1.2	Darstellung von Lumicolchicein A aus Lumicolchicein B	235
E 2.3.1.3	Belichtung von Lumicolchicein B in Gegenwart von Benzophenon unter ultraviolettspektroskopischer Kontrolle mit verschiedenen Lichtquellen	235
E 2.3.1.4	Versuch einer gemischten Dimerisierung von Lumicolchicein B und ß-Lumicolchicin unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle	236
E 2.3.2	Photochemisches Verhalten des Lumicolchiceins A	237

Seite

E 2.3.2.1 Ultravioletttspektroskopische Beobachtung. Verwendung verschied.Lichtquellen.... 237
E 2.3.2.2 Belichtung von Lumicolchicein A unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle 238
E 2.3.3 Photochemisches Verhalten der Lumicolchiceine und des Colchiceins im adsorbierten Zustand. Verwendung versch. Lichtquellen 238
E 2.4 Thermisches Verhalten der Lumicolchiceine 239
E 2.4.1 Thermisches Verhalten des Lumicolchiceins B.. 239
E 2.4.2 Thermisches Verhalten des Lumicolchiceins A.. 239
E 2.4.2.1 In siedendem Xylol 239
E 2.4.2.2 Pyrolyse zwischen 200 und 350° bei verschiedenen Reaktionszeiten. Dünnschichtchromatographische Untersuchung 240
E 2.4.2.3 Pyrolyse bei 250°. Trennung des Pyrolysats durch horizontale Chromatographie 240
E 2.4.2.4 Pyrolyse im Mikrosublimator 240
E 2.5 Weitere Umsetzungen der Lumicolchiceine 241
E 2.5.1 Konstitutionsbeweis für das Lumicolchicein B. 241
E 2.5.1.1 Katalytische Hydrierung des Lumicolchiceins B zum Tetrahydro-lumicolchicein B 241
E 2.5.1.2 Reduktion zum Tetrahydro-lumicolchicein B.. 241
E 2.5.1.3 Perjodat-Oxydation des Tetrahydro-lumicolchiceins B zum bis-Aldehyd. 2.4-Dinitrophenylhydrazon 242
E 2.5.1.4 Dioxim aus Lumicolchicein B 243
E 2.5.1.5 Methylierung des Lumicolchiceins B 245
E 2.5.2 Zur Konstitution des Lumicolchiceins A 245
E 2.5.2.1 Versuche zur katalytischen Hydrierung des Lumicolchiceins A 245
E 2.5.2.2 Reduktion von Lumicolchicein A. Perjodat-Oxydation und Acetylierung des Reduktionsprodukts 246
E 2.5.2.3 Oxim aus Lumicolchicein A 247
E 2.5.2.4 Methylierung von Lumicolchicein A 248
E 2.5.2.5 Isomerisierung von Lumicolchicein A zu Lumicolchicein B mit Natriummethylat 248
E 2.5.2.6 Perjodat-Titration von Lumicolchicein A ... 249
E 2.6 Literaturverzeichnis zum Kapitel E 2..... 250

E 3 1-Isocolchicin 251
E 3.0 Darstellung von Isocolchicin 251
E 3.1 Literaturverzeichnis zu Kapitel E 3 251

		Seite
E 4	1-Demecolcin und 1-Demecolcinacetat	252
E 4.1	Photoisomerisierung des Demecolcins	252
E 4.1.1	Unter ultraviolettspektroskopischer Kontrolle	252
E 4.1.2	Unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle. Darstellung von Lumidemecolcin. Lumidemecolcin-Acetat	252
E 4.2	Photoisomerisierung des 1-Demecolcinacetats ...	254
E 4.2.1	Unter ultraviolettspektroskopischer Kontrolle	254
E 4.2.2	Unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle. Darstellung von Lumi-Demecolcinacetat	255
E 4.3	Darstellung von Colchicerin	257
E 4.4	Literaturverzeichnis zum Kapitel E 4	257
E 5	Allocolchicin und Allocolchicein	258
E 5.1	Darstellung	258
E 5.2	Belichtung unter ultraviolettspektroskopischer Kontrolle	258
E 5.3	Literaturverzeichnis zum Kapitel E 5	259
E 6	Maleinsäureanhydrid-Addukte des Colchicins	260
E 6.1	Thermische Darstellung eines MSA-Addukts	260
E 6.2	Photochemische Darstellung eines MSA-Addukts ..	261
E 7	Versuche zur sensibilisierten Photo-Oxydation des Colchicins und der Lumicolchicine	264
E 7.1	Sensibilisierte Photo-Oxydation des Colchicins.	264
E 7.2	Sensibilisierte Photo-Oxydation der Lumicolchicine	267
E 7.3	Literaturverzeichnis zum Kapitel E 7	269
E 8	Oxy-ß-lumicolchicin	270
E 8.1	Darstellung des Oxy-ß-lumicolchicins	270
E 8.1.1	Braunstein-Oxydation von Dihydro-ß-lumicolchicin	270
E 8.1.2	Braunstein-Oxydation von ß-Lumicolchicin	270
E 8.1.3	Oxydation von ß-Lumicolchicin mit Bichromat bzw. Chromsäureanhydrid	272
E 8.2	Umwandlungen des Oxy-ß-lumicolchicins	272
E 8.2.1	Versuch zur Methylierung von Oxy-ß-lumicolchicin	272

		Seite
E 8.2.2	Belichtung von Oxy-ß-lumicolchicin	273
E 8.2.3	Braunstein-Oxydation von γ-Lumicolchicin	274
E 8.2.4	Katalytische Hydrierung von Oxy-ß-lumicolchicin	274
E 8.2.5	Natriumboranat-Reduktion von Oxy-ß-lumicolchicin	275
E 8.2.6	Tetrahydro-oxy-ß-lumicolchicin aus Dihydro-oxy-ß-lumicolchicin(kat.)	275
E 8.2.7	Versuch zur Hydrierung von Dihydro-oxy-ß-lumicolchicin(red.)	276
E 8.2.8	Acetylierungsversuche	276
E 8.2.9	Säurezersetzung von Dihydro-oxy-ß-lumicolchicin(red.)	277
E 8.2.10	Reduktion von Oxy-ß-lumicolchicin zu ß-Lumicolchicin	277
E 8.2.11	Thermische Zersetzung von Oxy-ß-lumicolchicin	278

Seite

A	Anhang	
A 1	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	279
A 1.1	Substanzen	279
A 1.2	Lösungsmittel	279
A 1.3	Allgemeine Abkürzungen	279
A 2	Bestimmung der physikalischen Daten	280
A 2.1	Infrarot-Spektren	280
A 2.2	Ultraviolett-Spektren	280
A 2.3	Optische Drehung	280
A 2.4	Schmelzpunkte	281
A 2.5	Kernresonanz-Spektren	281
A 2.6	Elementaranalysen	281
A 3	Spezielle Arbeitsmethoden	282
A 3.1	Dünnschicht-Chromatographie	282
A 3.2	Horizontale Chromatographie im Cellophanschlauch	288
A 3.3	Belichtungsapparaturen	290
A 3.3.1	Optische Bank	290
A 3.3.2	Tauchlampenapparaturen	291
A 3.3.3	Automatische Halbmikro-Apparatur zur Registrierung von Gasaufnahmen	293
A 3.4	Mikro-Hydrierapparatur	294
A 4	Tabelle der physikalischen Daten vom 1-Colchicin abgeleiteter Verbindungen	296
A 5	Verzeichnis der abgebildeten IR-Spektren. IR-Spektren (Abbildungen)	298
A 6	Verzeichnis der Abbildungen	306
A 7	Verzeichnis der Tabellen	307
A 8	Literaturverzeichnis zum Anhang	308
A 9	Gesamtliteraturverzeichnis und Autorenregister	310

Lebenslauf

Vorbemerkung zur Form der Arbeit:

Die Kapitel sind dezimal beziffert.

Die Bezifferung im experimentellen Teil E entspricht in der Regel der des zugehörigen Kapitels im theoretischen Teil T. Wo der theoretische Teil nicht so weitgehend aufgegliedert ist wie der experimentelle, sind die zum fortlaufenden Text gehörenden Versuchsbezeichnungen am linken Rand in Klammern (E ..) genannt.

Die Literaturzitate sind dem Text folgend durchlaufend numeriert und finden sich in dieser Reihenfolge am Schluß jedes Hauptkapitels. Ein alphabetisches Autorenregister folgt im Anhang A.

Die Tabellen und Abbildungen sind ebenfalls für jedes Hauptkapitel durchlaufend numeriert.

Im Anhang befindet sich eine Tabelle der physikalischen Daten der behandelten Verbindungen und ein Verzeichnis häufig gebrauchter Abkürzungen.

Theoretischer Teil

T 0 Einführung und Problemstellung

Der Anstoß zu dieser Arbeit ergab sich aus Literaturstudien, die 1957 von O.-A. Neumüller zu dem Zweck begonnen worden waren, einen Übersichtartikel* über die Photochemie ausgewählter Naturstoffe zu verfassen. Beim Vergleich der damals (1957) bekannten experimentellen Daten über die seit 1946 von GREWE, ŠANTAVÝ, FORBES und GARDNER untersuchte Photoisomerisierung des Herbstzeitlosen-Alkaloids l-Colchicin zu den drei Lumicolchicinen fielen die starken Diskrepanzen in den Lumicolchicin-Ausbeuten dieser Autoren auf. Besonders überraschend war, daß die drei letztgenannten Arbeitskreise die Darstellung des α-Lumicolchicins nach GREWE nicht oder nur mit sehr geringer Ausbeute hatten reproduzieren können. Dieses Produkt war deshalb auch nur wenig untersucht worden.

Wenige Jahre zuvor hatten nun VELLUZ und HAVINGA unabhängig voneinander die photochemischen und thermischen Isomerisierungen in der Ergosterin-Reihe einer erneuten Bearbeitung unterworfen. Dabei hatten sie die klassischen Arbeiten von WINDAUS durch den Nachweis vervollständigen können, daß Vitamin D_2 nicht auf einem rein photochemischen Wege über Lumisterin und Tachysterin aus Ergosterin entsteht, sondern durch eine reversible thermische Nachreaktion des neu entdeckten Präcalciferols, welches das eigentliche photochemische Primärprodukt darstellt. Tachysterin und Lumisterin erwiesen sich hingegen als Produkte photochemischer Sukzessivreaktionen des Präcalciferols.

Aus der Diskussion dieser und anderer Sukzessivreaktionen, z.B. der Photoprodukte des Santonins und des Prednisons, entstand die Frage, ob auch die Lumicolchicine, besonders das α-Isomere, photochemisch oder thermisch labile Stoffe darstellten. Dem Studium dieses Fragenkomplexes dient die vorliegende Arbeit.

---

* G.O.SCHENCK und O.-A.NEUMÜLLER in ZECHMEISTER: Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe; in Vorbereitung.

Im Laufe meiner Untersuchungen gelang es mir dann nachzuweisen, daß ß-Lumicolchicin unmittelbar durch photochemische Valenzisomerisierung des Colchicins entsteht, während α- und γ-Lumicolchicin durch reversible photochemische Sukzessivreaktionen des ß-Lumicolchicins gebildet werden. Auf thermischem Wege ließen sich α- und γ-Lumicolchicin in ß-Lumicolchicin und dieses in Colchicin zurückverwandeln. Ferner prüfte ich das photochemische Verhalten einiger anderer, in den Ringen A, B und C verschieden substituierter Alkaloide des Colchicin-Typs. Besonders eingehend untersuchte ich die Photoisomerisierung des Colchiceins; hier fand ich ähnliche Verhältnisse wie beim Colchicin.

Die Aufklärung dieser simultan bzw. sukzessiv ablaufenden Photoreaktionen wurde nur durch die Anwendung geeigneter experimenteller Hilfsmittel möglich, die ich in einer sinnvollen Kombination spektroskopischer, polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Analysenmethoden fand.

T 1 l-Colchicin

T 1.0 Einleitung und Literaturübersicht

Die toxische Wirkung der Herbstzeitlose (Colchicum autumnale) und anderer Liliaceae-Gattungen war bereits DIOSCORIDES im 1.Jh.n.Chr. bekannt, und spätestens im 16. Jh. wurden Colchicum-Extrakte zur Therapie der Gicht verwendet*.

Das toxische Prinzip der Herbstzeitlose, von GEIGER 1833 "Colchicin" (I, R=R'=R"= CH_3) genannt, wurde erstmals von ZEISEL (1883) und von HOUDÉ (1884) kristallin dargestellt; die Desmethylverbindung des Colchicins kristallisierte OBERLIN bereits 1857 und nannte sie "Colchicein" (I, R=H, R'=R"= CH_3).

Von der Feststellung der Bruttoformel des Colchicins (ZEISEL 1888) bis zu seiner Totalsynthese vergingen rund 70 Jahre [1-16**]. Die endgültige Strukturaufklärung leitete M.J.S.DEWAR [17] im Jahre 1945 ein, als er nach eingehendem Studium der bis dahin von verschiedenen Autoren (u.a.: ZEISEL, WINDAUS und COOK) zusammengetragenen experimentellen Befunde als erster eine Tropolon-Struktur für das Colchicin vorschlug.

Auch die Photochemie der Colchicum-Alkaloide geht auf frühe Beobachtungen zurück. 1865 fand HÜBLER [18], daß sich festes Colchicein im Sonnenlicht braun verfärbt, und STRUVE [19] teilte 1873 mit, Colchicin-Tinkturen verlören im Licht vollständig ihren Alkaloidcharakter.

Eine 1946 erschienene Notiz GREWEs [20] über die Photoisomerisierung des Colchicins leitete dann eine ganze Reihe von Veröffentlichungen zur Photochemie natürlicher und synthetischer Tropolon-Derivate ein. GREWE verfolgte die Änderung der UV-Absorption einer wäßrigen Colchicin-Lösung während der Belichtung mit einer Mg-Funkenstrecke und isolierte

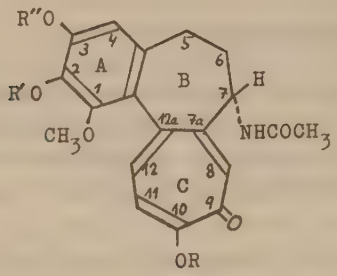
---

* Über die physiologische, insbesondere die antimitotische Wirkung der Colchicum-Alkaloide vgl. [5].

** Literatur zur Konstitutionsaufklärung: [1-11];
Literatur zur Totalsynthese: [12-16].

ein dem Colchicin isomeres Produkt, das er "Lumicolchicin"* nannte.

I



Etwa zur gleichen Zeit begann auch ŠANTAVÝ im Rahmen seiner umfassenden Untersuchungen über die Herbstzeitlosen-Alkaloide deren Photochemie zu studieren [21]. Durch "Höhensonnen"-Bestrahlung einer wäßrigen Colchicin-Lösung erhielt er zwei Isomere des Colchicins, die Lumicolchicine "I" und "II", die sich als identisch mit den in geringer Menge aus Colchicum autumnale isolierten Substanzen "I" und "J" [22, 23,24,25] erwiesen. Die Sonnenbestrahlung festen Colchicins ergab nur LC I.

Ferner stellte ŠANTAVÝ [21] durch Belichtung von 2-Desmethylcolchicin (I, R=R''= CH_3, R'=H)**, der ebenfalls natürlich vorkommenden "Substanz E_1" [22,23], die auch aus Colchicum autumnale erhältliche Lumiverbindung "D" [22,23,24] dar, die er durch Methylierung mit Diazomethan in Lumicolchicin I überführen konnte.

1951 berichteten GREWE und WULF [26] eingehender über die Photoisomerisierung des Colchicins. Bei der Sonnenbestrahlung wäßriger Colchicin-Lösungen unter Luftausschluß erhielten sie mit bis zu 95% Gesamtausbeute d r e i Colchicin-Isomere: "α"-, "ß"- und "γ-Lumicolchicin". ß-LC erwies sich mit dem "LC I" ŠANTAVÝs, γ-LC mit "LC II" als identisch.

ß- und γ-LC besitzen identische, nicht-troponoide UV-Spektren, aber unterschiedliche Schmelzpunkte und optische

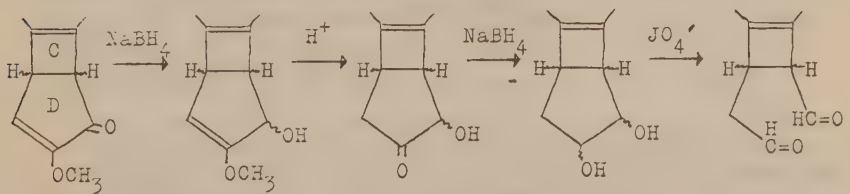
---

* Es handelte sich offenbar hauptsächlich um γ-Lumicolchicin. Im folgenden wird für "Lumicolchicin" die Abkürzung "LC" verwendet.

** Die hier verwendete Bezifferung entspricht [5,6].

Drehwerte (vgl. Tab. 1-3 oder Tab. A-2). Ihre Tetrahydro-Derivate* nahmen bei der Behandlung mit Benzopersäure rasch ein Atom O auf. α-LC ließ sich mit PtO_2-Katalysator bei Normalbedingungen weder in alkoholischer noch in Eisessig-Lösung hydrieren [26].

E.J. FORBES [29] stellte fest, daß ß- und γ-LC monomere** Colchicin-Isomere sind, im Gegensatz zu diesem Carbonyl-Derivate liefern und von siedender verdünnter Säure oder Natriummethylat nicht verändert werden. Die Unversehrtheit des Colchicin-Ringes A und der A/B-Ringverknüpfung im ß-LC bewies er durch Permanganat-Oxydation zur 3.4.5-Trimethoxyphthalsäure; die der Acetamino-Gruppe ergibt sich aus den IR-Spektren. Seine Vermutung, ß- und γ-LC seien wegen der starken Ähnlichkeit ihrer IR-Spektren (vgl. A 5) nicht strukturell, sondern nur sterisch verschieden, stützte FORBES durch folgende Umwandlungen: ß- und γ-LC lassen sich beide mit $NaBH_4$ zu isomeren Dihydroverbindungen (III) reduzieren; als Enoläther hydrolysieren diese in heißer verdünnter HCl rasch zu Hydroxyketonen (IV); diese Desmethyl-dihydro-ß(bzw.-γ-)-lumicolchicine liefern Carbonyl-Derivate, und ihre Acetate nehmen bei der Persäure-Titration nur ein Atom O auf. Die Boranat-Reduktion der isomeren Verbindungen IV führt zu den Glykolen V, bei deren Perjodat-Spaltung bis-Aldehyde (VI) entstehen, die FORBES als bis-2.4-Dinitrophenylhydrazone isolierte. Im Gegensatz dazu aldolkondensiert der analog aus Hexahydrocolchicein entstehende bis-Aldehyd sofort intramolekular zu einem Monoaldehyd [30].



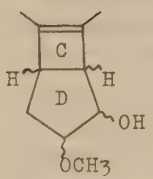
II III IV V VI

* ß- und γ-LC nehmen katalytisch bei Normaldruck nur 2 Mol H_2 auf. Colchicin bildet unter gleichen Bedingungen ein Hexahydro-Derivat [27,28].

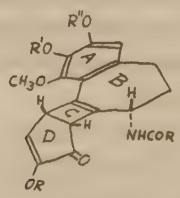
** Kryoskopisch in Campherchinon. Über das Molgewicht des α-Isomeren wird nichts gesagt [29].

Vorausgesetzt, daß nur der Ring C des Colchicins bei der Photoisomerisierung verändert wird, lassen sich diese Befunde gut durch eine tetracyclische Struktur II für ß- und γ-LC erklären. Bei cis-Verknüpfung* der Ringe C und D in II sind zwei stereoisomere Formen dieser Struktur möglich: eine mit cis- und eine mit trans-ständigem Fünfring in bezug auf die Acetamino-Gruppe im Ring B. Auch die entsprechenden Enantiomeren müssen in Betracht gezogen werden, solange nicht streng bewiesen ist, daß das Asymmetriezentrum am C-7 des Colchicins (vgl. Formel I) bei der Photoreaktion nicht verändert wird.

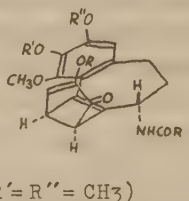
GARDNER, BRANDON und HAYNES [33a,b] gelang dann die sterische Zuordnung der beiden Lumicolchicine auf ultravioletts pektroskopischem Wege. Extinktionsmessungen an verschieden konzentrierten Lösungen der Tetrahydrolumicolchicine (VII) in polarem und unpolarem Solvens zeigten beim γ-Isomeren stärkere intermolekulare Wechselwirkungen an als beim ß-Isomeren. Da nach Modellbetrachtungen bei cis-Konfiguration von Ring D und $NHCOCH_3$-Gruppe eine intramolekulare H-Brücke zwischen der 9-Hydroxylgruppe und dem Amid-Carbonyl möglich ist, bei trans-Konfiguration jedoch nicht, wurden ß- und γ-LC die stereoisomeren Strukturen II-ß bzw. II-γ zugeschrieben**.



VII



II-ß



(R=R'=R''= CH_3)

II-γ

---

* trans-Verknüpfung des Vierrings erscheint wegen der zu erwartenden Spannung unwahrscheinlich. In neuerer Zeit wurden allerdings D-Norsteroide mit wahrscheinlich trans-verknüpften Ringen C/D aufgefunden. Lit.zit. in [31]. Über analog gebaute Bicyclo[4.2.0]octan-7.8-dicarbonsäuren vgl. [32].

** GARDNER u.Mitarb. [33a] formulierten - offenbar in Unkenntnis der von CORRODI und HARDEGGER [34] festgelegten absoluten Konfiguration des Colchicins (Formel I) - die zu II-ß und II-γ enantiomeren Formen.

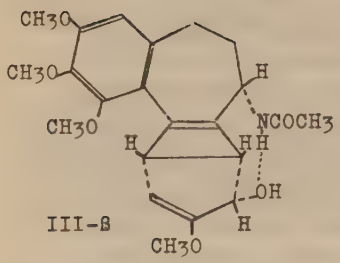
Für die Richtigkeit der Annahme, ß- und γ-LC seien Stereoisomere, spricht auch die ebenfalls von GARDNER und Mitarbeitern [33a] entdeckte Umlagerung von ß- in γ-LC beim Erhitzen in methanolischer Kalilauge.

Ein Argument für die Anwesenheit des Cyclobuten-Ringes in II-ß und II-γ fanden die gleichen Autoren [33a] in der bathochromen Verschiebung der UV-Maxima der Tetrahydroverbindungen VII gegenüber Hexahydro-desmethoxy-desoxy-colchicin, deren Größe (22 bzw. 26 mμ) mit derjenigen vergleichbar ist, die beim Übergang von Maleinsäurediäthylester zu Cyclobutan-1.2-dicarbonsäurediäthylester (34 mμ) beobachtet wird.

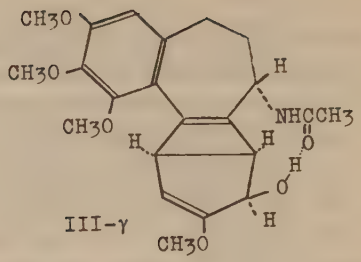
Versuche, die Methansulfonate der beiden Tetrahydrolumicolchicine VII solvolytisch in troponoide Substanzen zu überführen, blieben vergeblich [33a]. Ebensowenig gelang eine pyrolytische Ringöffnung von ß-LC und Dihydro-γ-LC [33b].

Inzwischen wurde die von FORBES angenommene Struktur II mit der von GARDNER formulierten Stereochemie II-ß durch eine Veröffentlichung von CHAPMAN, SMITH und KING [35] bestätigt. Die Aussagen dieser Autoren beruhen im wesentlichen auf kernresonanzspektroskopischen Messungen. Diese zeigen, daß die Photoisomerisierung des Colchicins zu ß- und γ-LC den Ring B unverändert läßt (vgl. auch T 1.3.2). Die sterische Zuordnung für das ß-LC basiert hier auf der Identifizierung und kernresonanzspektroskopischen Untersuchung einer im Dihydro-ß-lumicolchicin zwischen der NH-Gruppe und dem O-Atom der Hydroxyl-Gruppe bestehenden Wasserstoffbrücken-Bindung. Damit ist zugleich die sterische Lage der OH-Gruppe im Dihydro-ß-LC (III-ß) festgelegt. Anders als III-ß zeigt der isomere Alkohol aus γ-LC, Dihydro-γ-lumicolchicin (III-γ), eine intramolekular gebundene Hydroxyl-Gruppe im NMR-Spektrum [35]. Für diese Verbindung diskutieren CHAPMAN und Mitarbeiter daher außer der zu III-ß stereoisomeren Struktur III-γ auch die beiden stereoisomeren Formulierungen III-γ′ und III-γ″.

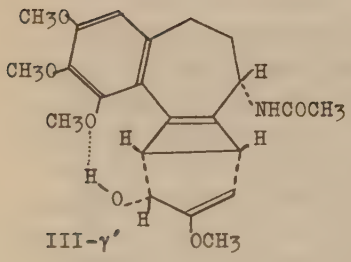
III-γ′ und III-γ″ sowie die daraus abzuleitenden analogen Formulierungen für das γ-LC selbst dürfen nach Ansicht der amerikanischen Autoren [35] deshalb noch nicht ausgeschlossen werden, weil bei einfachen Photo-Tropolonen mit Bicyclo-[3.2.0]heptadienon-Struktur kompliziertere photochemische Umlagerungen (vgl. Tab. T 1-1, 2. Blatt, Zeile 6) auftreten können. Dieser Ansicht können wir uns auf Grund der von uns



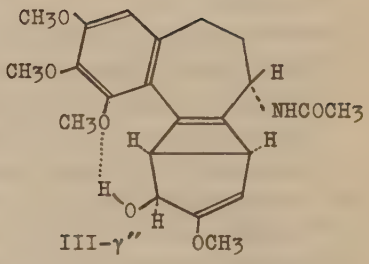
III-ß



III-γ



III-γ'



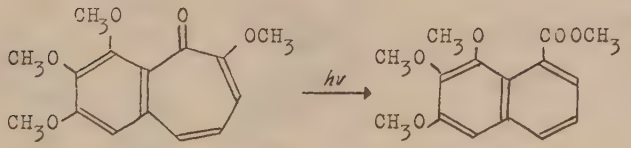
III-γ''

entdeckten reversiblen Photoisomerisierung von ß- in γ-LC (vgl. T 1.2.2 und [36]) nicht anschließen. Vgl. auch T 1.3.2 und T 1.4.2 zu dieser Problematik.

Die Unabhängigkeit der Bildungsreaktion von Lumicolchicinen des Typs II von der Substitution des Ringes A geht ebenso wie aus der schon erwähnten Photoisomerisierung der Verbindung "E_1" in die Substanz "D" [21] auch aus einer Untersuchung von BELLET und GERARD [37] hervor.

Diese Autoren überführten das natürlich vorkommende D-ß-Glucosid des 3-Desmethylcolchicins, Colchicosid (I, R=R´=CH_3, R''= $C_6H_{11}O_5$), in die photoisomeren Lumicolchicoside ß und γ. Die bei der enzymatischen oder sauren Hydrolyse der Lumicolchicoside entstehenden Produkte sind papierchromatographisch identisch mit den Photoprodukten des 3-Desmethylcolchicins, der sogenannten "Substanz C" ŠANTAVÝs. Die Drehwerte, UV-Spektren, chemischen und chromatographischen Eigenschaften der Lumicolchicoside lassen es als sicher erscheinen, daß sie Stereoisomere der Struktur II-ß bzw. II-γ (R=R´=CH_3, R''= $C_6H_{11}O_5$) darstellen.

In ganz anderer Weise als die Photoisomerisierung des Colchicins verläuft die des Purpurogallintetramethyläthers (VIII), die ebenfalls von E.J. FORBES [38] untersucht wurde. Neben noch nicht identifizierten Produkten bildete sich dabei 6.7.8-Trimethoxy-naphthalin-1-carbonsäuremethylester (IX).



VIII IX

Zahlreiche Analoga hat die Art der C/D-Ringverknüpfung in ß- und γ-Lumicolchicin inzwischen in den bicyclischen Verbindungen gefunden, die insbesondere von O.L.CHAPMAN und Mitarbeitern bei der photochemischen Valenzisomerisierung einfacher Tropolon-Derivate und 7gliedriger Cyclodiene gewonnen wurden. Eine Vielzahl neuer, mit klassischen Methoden nur schwer zugänglicher Bicyclo[3.2.0]hepten-Derivate konnte auf diese Weise synthetisiert werden (Übersicht in Tabelle T 1-1). In vielen Fällen gelang die Ringöffnung dieser Stoffe und ihrer Hydrierungs- oder Reduktionsprodukte zu troponoiden Verbindungen, und zwar sowohl säure- oder basekatalysiert wie pyrolytisch*.

Die intramolekulare photochemische Ringschlußreaktion von 1.3-Dienen zu Cyclobuten-Derivaten [54] ist nicht auf 7gliedrige Ringe beschränkt. Auch die 1.3-Cyclohexadien-Ringe der Pyrocalciferole [55] und der Lävopimarsäure [56] werden in thermisch umkehrbarer Reaktion zu Bicyclo[2.2.0]-hexen-Derivaten valenzisomerisiert. Analog gelang es, Cyclooctadien-(1.3) photochemisch in Bicyclo[4.2.0]octen-(7) zu überführen [57,58].

Weitere Beispiele für die thermische Labilität gespannter Bicycloheptan-Derivate bilden die Pyrolyse der beiden C_4- bzw. C_5-Cycloaddukte aus Perfluoräthylen und Cyclopentadien [59] und die thermische Cycloheptatrien-Synthese aus Bicyclo-[2.2.1]heptadien [60]. Das photochemisch aus Bicyclo[2.2.1]-heptadien zugängliche Quadricyclen läßt sich thermisch in dieses zurückverwandeln [61].

---

* Bemerkenswert ist die bei Zimmertemperatur innerhalb einer Minute ablaufende säurekatalysierte Umwandlung des Tetrahydro-photo-γ-tropolonmethyläthers (gesätt.Keton) in Cycloheptandion-(1.4) [50].

Tabelle T 1-1

Photochemische Valenzisomerisierung von Cycloheptadien- zu Bicyclo[3.2.0]hepten-Derivaten. Literaturübersicht.

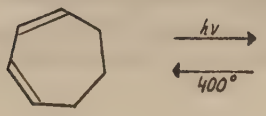
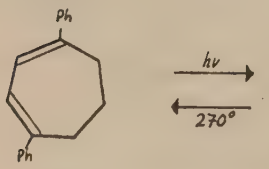
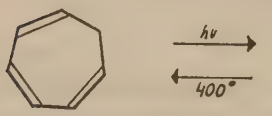
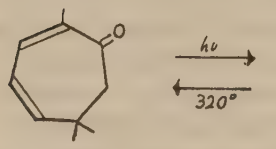
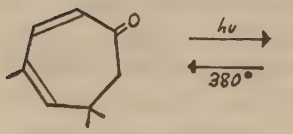
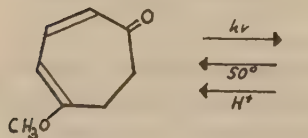
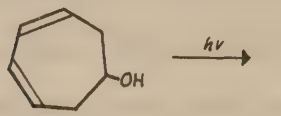
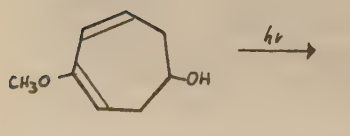
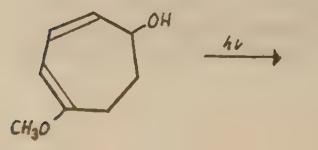
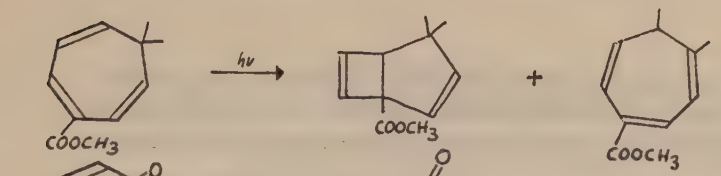
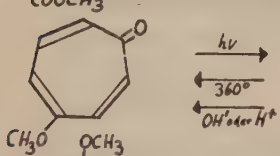
	[39,40]	
	[41]	
	[40,42]	
	[43,44]	
	[43]	
	[39,45]	
	[39,45]	
	[39,45, 46a,b]	
	[39,45, 46a,b]	

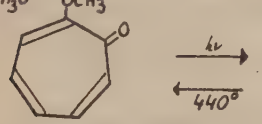
Tabelle T 1-1, Fortsetzung



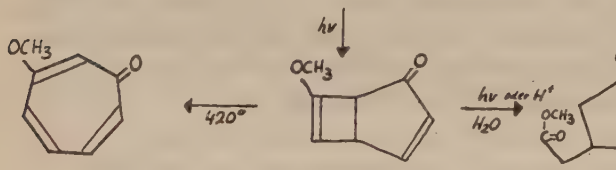
[47]



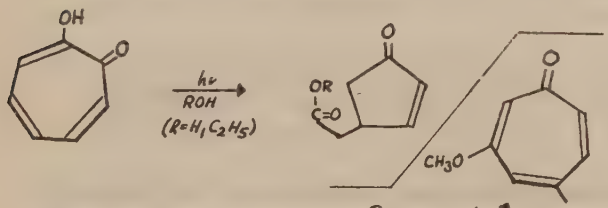
[48,49, 50]



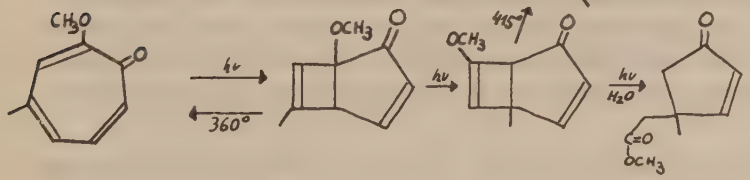
[51,52a,b]



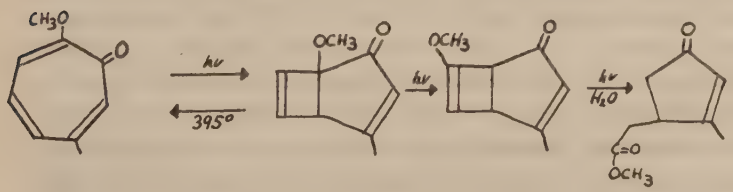
[52a,b]



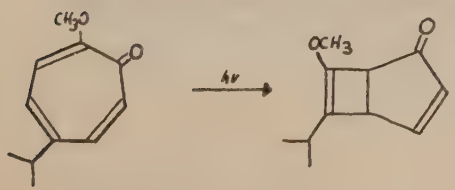
[51,53, 52a,b]



[52a,b]

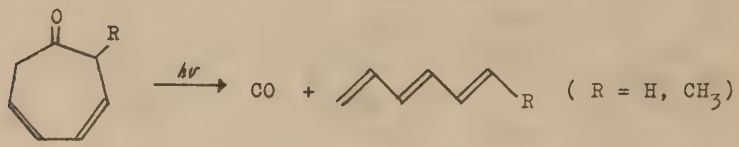


[52a,b]



[52a,b]

Die Grenzen der photochemischen Bicyclo[3.2.0]hepten-Synthese zeigt der Reaktionsverlauf bei der Belichtung des ß.γ-ungesättigten Ketons 3.5-Cycloheptadienon, der unter



Decarbonylierung zum Hexatrien führt [45,62]: eine Reaktion, die zugleich der bekannten Ringspaltung von Cyclohexadienen [63] und der Decarbonylierung cyclischer Ketone wie z.B. des Bicyclo[3.2.0]heptanons-(3) [64] verwandt ist.

Aus diesem Überblick ist zu ersehen, daß die photochemische Valenzisomerisierung des Colchicins zu ß- und γ-Lumicolchicin kein Einzelfall, sondern ein Beispiel eines photochemischen Syntheseprinzips mit breitem Anwendungsbereich ist.

Die photochemischen und thermischen Reaktionen einfacher Bicyclo[3.2.0]hepten-Derivate (z.B. der Photoprodukte des Eucarvons, Tab. T 1-1) legen nun nahe zu vermuten, daß auch die Lumicolchicine photochemisch und/oder thermisch labile Stoffe darstellen. Einen ersten Hinweis hierauf gaben die bereits erwähnten Unterschiede zwischen den von verschiedenen Arbeitsgruppen gefundenen Lumicolchicin-Ausbeuten (Tab. T 1-2).

Tabelle T 1-2

Lumicolchicin-Ausbeuten (Literaturwerte; % d.Th.)

	ŠANTAVÝ [21]	GREWE [26]	FORBES [29]	BRANDON [33b]
α-LC	—*	31	5.2	—**
ß-LC	20	23	79	25
γ-LC	1	15	6.5	3.8
Colchicin (nicht umgesetzt)	61	?	?	?

Es erschien uns besonders signifikant, daß nur eine Arbeitsgruppe [26] eine relativ hohe Ausbeute an α-Lumicolchicin erhalten hatte, während drei andere dieses Isomere gar nicht oder nur in geringer Ausbeute isolieren konnten.

Diese Tatsache ließ sich zwanglos durch die Annahme photochemischer oder thermischer Sukzessiv- bzw. Nachreaktionen (vgl. [65]) des α-Isomeren interpretieren.

Diese Hypothese wurde gestützt durch die Beobachtung GREWEs, daß die Zusammensetzung des Colchicin-Bestrahlungsproduktes von der Belichtungszeit abhängig war. GREWE experimentierte auch mit verschiedenen künstlichen Lichtquellen, Lichtfiltern und Sensibilisatoren (keine experimentellen Angaben), fand aber, "daß nicht sosehr die Art der Lichtquelle für das Gelingen der Reaktion entscheidend ist, sondern mehr noch der Zustand der Lösung und die Form, in der sich das Bestrahlungsprodukt abscheidet". Die besten Ergebnisse erhielt er bei Sonnenbestrahlung.

Wie sich später herausstellte (vgl. T 1.3.3) ist auch die Mitteilung GREWEs beachtenswert, daß α-LC keine Schmelzpunktsdepression mit ß-LC ergibt, obwohl es sich in seinen physikalischen Daten (vgl. Tab. T 1-3) eindeutig von diesem unterscheidet.

---

* ŠANTAVÝ erhielt zwar beim Nacharbeiten der Versuche GREWEs ebenfalls α-LC, gab aber keine Ausbeute an [21].

** Neben 8.2% Gemisch aus ß- und γ-Lumicolchicin.

Tabelle T 1-3

(Auszug aus den Tabellen A-1, S. 287 und A-2, S. 296)

Physikalische Daten des l-Colchicins und der Lumicolchicine

	Colchicin	α-LC	ß-LC	γ-LC
Fp.(°C)	150-51	164 (209-10)	186 (209-11)	276-79(Z.)
$[\alpha]_{578}$(Chlf.)	-153.2°	+97.7°	+341.0°	-447.0°
UV-Maxima in Meth. ($\bar{\nu}$x10^{3}cm^{-1} (log ε))	28.7(4.23) 41.4(4.53)	30.3(3.23) 35.6(4.37) Infl.43.5(4.36) 46.2(4.40)	Infl.28.5(3.16) 29.8(3.23) Infl.34.5(4.02) 37.7(4.35) 44.7(4.45)	Infl.28.7(3.28) 29.7(3.32) Infl.34.5(4.00) 37.7(4.34) 44.7(4.38)
R_F-Werte (SiO_2 G)	0.18	0.35	0.60	0.45

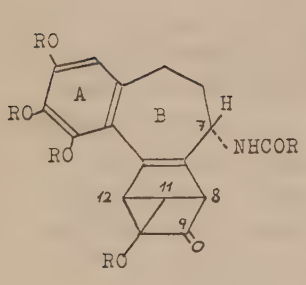
Unter diesem Gesichtspunkt begann ich die vorliegende Arbeit, deren erste Ergebnisse (vgl. T 1.2 u. T 1.3) wir im November 1960 in Form einer kurzen Mitteilung zur Publikation [36] (vgl. auch [66,67]) einreichten: ß-LC geht in reversiblen Photoreaktionen in verdünnter Lösung in γ-LC, in konzentrierter Lösung dagegen in α-LC über; dieses bildet beim Erhitzen ß-LC zurück. Auf Grund weiterer Befunde (vgl. T 1.5) diskutierten wir für das α-Lumicolchicin eine monomere pentacyclische Struktur (X).

In einer im September 1961 erschienenen Zuschrift (ohne exp. Teil) O.L.CHAPMANs* [68] wurden die Umwandlungen α-LC $\underset{h\nu}{\overset{\Delta}{\rightleftharpoons}}$ ß-LC bestätigt. Die physikalischen Daten und NMR-Spektren des α-Lumicolchicins und seiner Umwandlungsprodukte (vgl. T 1.4.3) interpretierte CHAPMAN jedoch zugunsten der dimeren Struktur XI für das α-LC.

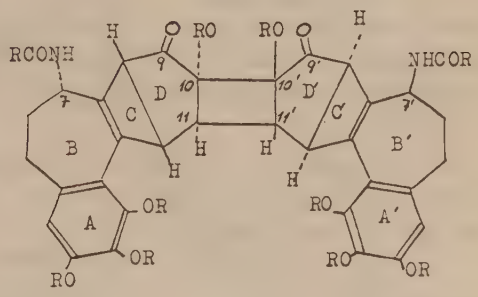
Thermisch reversible intermolekulare photochemische Cycloadditionsreaktionen α.ß-ungesättigter Ketone zu Cyclobutan-Derivaten sind bekannt [69,70,71]; eine dimere ß-Lumicolchicin-Struktur wie XI war natürlich auch von uns in Betracht gezogen worden. Auf Grund kryoskopischer Molekulargewichtsbe-

* Vgl. auch CHAPMANs Diskussion einer Benzaldehyd-Struktur für das α-LC und eines Mechanismus für die Isomerisierung des ß-Lumicolchicins im alkalischen Medium (Fußnoten in [50]).

stimmungen (vgl. Tab. T 1-8, S.53) hatten wir dann aber diese Möglichkeit ausschließen müssen.



X (R=CH_3)



XI

Die ausführliche Publikation von CHAPMAN, SMITH und KING [72] über das α-LC erschien erst während der Niederschrift dieser Arbeit. Auf einzelne Befunde dieser Autoren werde ich im Kapitel T 1.6 eingehen.

Im folgenden sind nun meine eigenen Untersuchungen beschrieben.

T 1.1 Photoisomerisierung des Colchicins

T 1.1.1 Ultraviolettspektroskopische Verfolgung

Beim Bestrahlen 3×10^{-5}molarer wäßriger oder alkoholischer Colchicin-Lösungen mit UV-Licht unterhalb $33 \times 10^{3} cm^{-1}$ auf der optischen Bank* unter spektroskopischer Kontrolle tritt eine spektrale Verschiebung (Abb. T 1-1) auf, die über drei isosbestische Punkte (vgl. [73,74]) zu einem neuen, dreibandigen Spektrum führt. Es handelt sich hierbei um das Spektrum von ß- und/oder γ-Lumicolchicin [21,26], das unter diesen Bedingungen gegenüber längerer Belichtung stabil ist.

* Die Versuchsanordnung ist im Anhang A 3.3.1 beschrieben.

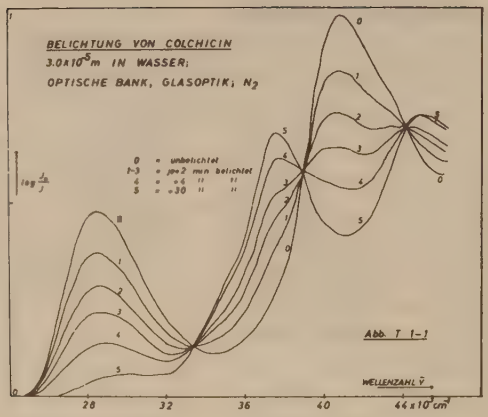


Abb. T 1-1

Für die Bildung von α-Lumicolchicin ergibt sich aus dem spektralen Bild der Reaktion kein Anhaltspunkt.

Für die Photoisomerisierung des Colchicins ist offenbar die Absorption der langwelligen Bande ($28.5 \times 10^3 cm^{-1}$) verantwortlich. Dementsprechend erhöht sich die für die vollständige Isomerisierung einer wäßrigen Colchicin-Lösung (3×10^{-5} Mol/l; 4 ml) benötigte Zeit bei Verwendung eines oberhalb von $32 \times 10^3 cm^{-1}$ undurchlässigen Lichtfilters (vgl. Abb. A-5, S.292), das auch die Einstrahlung der Hg-Linie 313 mμ ($31.95 \times 10^3 cm^{-1}$) (vgl. Abb. T 1-4a,b, S.29) verhindert, im Vergleich mit dem oben erwähnten Versuch nur um den Faktor 1.2. Werden dagegen außerdem auch die Hg-Linien 366 und 334 mμ (27.32 bzw. 29.94 $\times 10^3 cm^{-1}$) durch ein Filterglas absorbiert, so verlangsamt sich die Reaktion um den Faktor 53. Das spektrale Bild verändert sich dabei jedoch nicht; d.h. die Darstellung des α-Lumicolchicins ist unter diesen Bedingungen auch durch Anwendung von Lichtfiltern nicht zu erreichen.

Werden Colchicin-Lösungen mit dem vollen Spektrum eines Hg-Hochdruckbrenners bestrahlt, so vollzieht sich die Photoreaktion nach kurzer Zeit nicht mehr stöchiometrisch, wie aus der Extinktionsverminderung und dem Ausbleiben isosbestischer Punkte ersichtlich ist.

T 1.1.2 Photoisomerisierung des Colchicins im präparativen Maßstab. Darstellung der Lumicolchicine

Ich bemühte mich nun, die für eine befriedigende präparative Darstellung der Lumicolchicine nötigen Versuchsbedingungen festzustellen. Das Ergebnis dieser Arbeiten zeigt die Tabelle T 1-4.

Die Sonnenbestrahlung einer wäßrigen Colchicin-Lösung nach GREWE [26] (Vers. 1, Tab. T 1-4) ergab zwar eine hohe
(E 1.1.2.1.1) Ausbeute an ß-Lumicolchicin, aber nur wenig γ- und sehr wenig (0.75% d.Th.) α-Lumicolchicin.

Höhere γ-LC-Ausbeuten (bis 19.5% d.Th.) bei entsprechend niedrigeren ß-LC-Ausbeuten fand ich beim Belichten wäßriger
(E 1.1.2.1.2-3) Colchicin-Lösungen höherer Konzentration mit UV-Licht unterhalb $40 \times 10^3 cm^{-1}$ (Vers.2-5, SOLIDEX-App.). Diese Versuchsbedingungen eignen sich besonders zur Darstellung des γ-Isomeren, weil dieses während der Belichtung auskristallisiert und mühelos isoliert werden kann.

Jedoch erhielt ich beim Arbeiten im wäßrigen Medium in keinem Falle eine befriedigende α-LC-Ausbeute, auch nicht bei Verwendung einer oberhalb $30 \times 10^3 cm^{-1}$ undurchlässigen Lichtfilterlösung (vgl. A 3.3.2), die geeignet ist, evtl. gebildetes α-LC bevorzugt vor weiterer Lichteinwirkung zu schützen (s.u.). Erst durch Anwendung einer relativ hohen Ausgangskonzentration (1.5×10^{-1} Mol/l) bei entsprechend verlängerter Belichtungszeit erhielt ich etwas (5.6%) α-Lumicolchicin (Vers.5, Tab. T 1-4).

Ich versuchte nun, mir die geringe Löslichkeit des α-Lumicolchicins in Methanol (< 0.01% bei 20°) nutzbar zu machen, und arbeitete bei allen folgenden Versuchen in diesem Lösungsmittel (Vers.7-19, Tab. T 1-4). Tatsächlich kristallisierte das
(E 1.1.2.2.1) α-LC nun während der Belichtung in nahezu reinem Zustand aus, und ich erhielt mit der Anfangskonzentration an Colchicin und der Belichtungszeit steigende α-LC-Ausbeuten bis zu 35.4% d.Th.

Tabelle T 1-4
Präparative Darstellung der Lumicolchicine

Nr.	Konz. [Mol/l x10^{-2}]	Einwaage [g/ml]	Solvens	App. (vgl. A332)	Filterlsg.	Belichtzeit [h]	Trennung durch: Krist.	Trennung durch: Chrom.	Ausbeuten [% d.Th.] *: α-LC	ß-LC	γ-LC	LC-Gem. n.getrennt	Zersprod.	Bemerkungen
1)	0.63	2.0/800	H_2O	---	-	583	+	-	0.75	67.9	5.5	-	25.4	Sonnenbestrahlg. Pyrexkolben
2)	1.25	2.0/400	"	I	-	38	+	-	-	78.3	16.0	n.b.	n.b.	-
3)	6.25	4.0/160	"	I	-	100	-	+	-	48.4	13.4	-	19.5	12.6% Colchicin
4)	5.25	4.0/190	"	I	-	238	-	+	-	46.0	19.5	(19.9)	6.4	LC-Gemisch enthielt Colchicin
5)	15.00	9.0/150	"	II	-	459	-	+	5.6	45.6	15.3	-	10.7	-
6)	7.00	3.5/125	"	I	+	70	-	+	-	71.5	7.5	n.b.	n.b.	-
7)	5.50	4.4/200	CH_3OH	II	-	47	+	-	30.9	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	-
8)	9.10	9.1/250	"	II	-	52	-	+	5.3	74.5	3.4	-	2.2	-
9)	11.30	9.0/200	"	II	-	42	-	+	6.4	81.3	6.4	1.9	3.0	-
10)	12.60	10.0/200	"	II	-	65	-	+	8.8	67.6	12.6	2.2	-	-
11)	12.10	9.7/200	"	I	-	249	-	+	35.4	28.7	7.7	6.2	3.3	-
12)	6.60	4.0/150	"	I	+	135	+	-	52.3	10.8	n.b.	27.4	n.b.	-
13)	8.70	4.9/140	"	I	+	229	+	-	50.9	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	-
14)	9.60	7.7/200	"	I	+	266	+	+	52.4	22.2	5.2	10.7	2.2	-
15)	13.70	8.2/150	"	I	+	260	+	-	51.3	n.b.	n.b.	48.4	-	-
16)	12.80	7.7/150	"	I	+	292	+	-	31.8	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	-
17)	17.30	10.4/150	"	I	+	300	+	+	26.8	33.0	10.1	5.1	6.8	-
18)	8.30	5.0/150	"	I	+	330	+	-	57.6	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	-
19)	9.20	5.5/150	"	I	+	345	+	-	55.1	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	-

* Für die Lumicolchicine beziehen sich die Ausbeuten auf isoliertes, kristallines Material.

Bei zusätzlicher Verwendung der Lichtfilterlösung und einer taschenartigen Vorrichtung in der Belichtungsapparatur (vgl. A 3.3.2), die das auskristallisierte Produkt gegenüber der Lichtquelle abzuschirmen gestattete, erreichte ich schließlich - auf Kosten der Ausbeute an ß-LC - α-LC-Ausbeuten bis zu 57.6% d.Th. Dabei mußten allerdings lange Belichtungszeiten in Kauf genommen werden.

(E 1.1.2.2)

Beim Vergleich der Daten in Tabelle T 1-4 ist zu beachten, daß die Filterlösung (vgl. Abb. A-5, S.292) wegen der Absorption der Linie 334 mμ ($29.9 \times 10^3 cm^{-1}$) und aller noch kürzerwelligen Hg-Linien aus dem eingestrahlten Licht nicht nur die dort absorbierenden Lumicolchicine weitgehend vor weiterer Belichtung schützt, sondern auch die Einstrahlung in die intensive langwellige Colchicin-Bande ($28.7 \times 10^3 cm^{-1}$) vermindert. Zudem beträgt die Durchlässigkeit der Filterlösung bei den Hg-Linien 366 mμ und 405/408 mμ (27.3 bzw. $24.5/24.7 \times 10^3 cm^{-1}$) nur etwa 90%; die Isomerisierung des Colchicins wird infolgedessen verlangsamt. Aus dem Spektrum des Colchicins (Abb. T 1-4a,b, S.29) ist zu ersehen, daß bei Verwendung der Filterlösung außer der Hg-Linie 366 mμ ($\varepsilon_{Colchicin} = 12500$) nur noch die Hg-Linien bei 405/408 mμ ($\varepsilon_{Colchicin} = 230$ bzw. 150) für die Photoisomerisierung verantwortlich sein können.

Gegenüber photochemischen Sukzessivreaktionen (vgl.[65]) der Lumicolchicine bedeutet die Lichtfilterlösung einen bevorzugten Lichtschutz für das α-LC, weil dessen Extinktion bei 366 und 405/408 mμ ($\varepsilon = 360$ bzw. $\varepsilon = 20$) in der Flanke des längstwelligen Maximums geringer ist als die von ß- und γ-Lumicolchicin ($\varepsilon = 760$ bzw. $\varepsilon = 40$).

T 1.1.3 Polarimetrische und dünnschichtchromatographische Verfolgung der Photoisomerisierung des Colchicins

Als nächstes mußte nun geklärt werden, in welcher Reihenfolge die drei Photoisomeren des Colchicins entstehen.

Erste Zweifel daran, daß α-LC direkt aus Colchicin gebildet wird, hatten sich bereits aus der Beobachtung ergeben, daß das α-LC trotz seiner geringen Löslichkeit in Methanol frühestens nach eintägiger Belichtung der Colchicin-Lösungen auszukristallisieren begann (vgl. E 1.1.2.2).

Für die Verfolgung der Photoisomerisierung boten sich die Messung der Rotationsänderung und die dünnschichtchromatographische Analyse* während der Belichtung an.

Bei der Belichtung 1.5×10^{-1} molarer methanolischer Colchicin-Lösungen in Polarimeter-Küvetten trat zunächst nur die Bildung von ß-LC ein, verbunden mit einer Verminderung der anfangs stark negativen spezifischen Drehung (vgl. Tab. 1-3 , S. 14); erst bei einer ß-LC-Konzentration von etwa
(E 1.1.32) 0.16×10^{-1} Mol/l, entsprechend 11% der eingesetzten Colchicin-Menge**, konnte eine geringe Menge γ-LC nachgewiesen werden. Mit fortschreitender Erhöhung der ß-LC- und Erniedrigung der Colchicin-Konzentration stieg die Drehung auf einen positiven Maximalwert. Erst nach praktisch vollständigem Umsatz des Colchicins entstand auch α-LC, dessen Konzentration nun auf Kosten des ß-Lumicolchicins unter Verminderung der Rotation der Lösung ständig zunahm. Bei Verwendung der schon erwähnten Lichtfilterlösung änderte sich dieses Reaktionsschema
(E 1.1.33) (E 1.1.31) nicht. Die dsc Analyse und die Aufarbeitung der belichteten Lösung zeigten, daß keine anderen Produkte als die drei Lumicolchicine entstanden waren.

Damit war sichergestellt, daß das α-LC ein Folgeprodukt des ß-Lumicolchicins darstellt (vgl. auch T 1.2.1) und nicht unmittelbar aus Colchicin entsteht. Die Bildung des α-Isomeren aus γ-LC war nicht wahrscheinlich, da dessen Konzentration während der gesamten Belichtungszeit gering gegenüber der α-LC-Ausbeute blieb; spätere Versuche (vgl. T 1.2.2) bestätigten, daß dieser Übergang nicht stattfindet. Aus dem gleichen Grunde ließ die dsc Analyse keine Entscheidung darüber zu, ob sich die Konzentration des γ-Lumicolchicins nach dem Verschwinden des Colchicins noch veränderte; die Herkunft des γ-Isomeren konnte deshalb in diesem Versuch noch nicht geklärt werden. Eine eingehendere Diskussion folgt im Abschnitt T 1.2.4.

---

* Einzelheiten der Methodik sind im Anhang A 3.1 beschrieben. Noch 0.1mg Lumicolchicin pro ml, entspr. einer 0.01%igen Lösung, können ohne Anreicherung "dsc" (Abkürzung für "dünnschichtchromatographisch") nachgewiesen werden. Die Nachweisgrenze für Colchicin und Lumicolchicine liegt unter 0.2-0.5γ pro Fleck.

** Berechnet aus der Rotation.

T 1.1.4 Photochemisches Verhalten des Colchicins bei tiefer Temperatur und im festen Zustand

Durch dünnschichtchromatographische Verfolgung der Colchicin-Photoisomerisierung bei tiefer Temperatur hoffte ich, auf einfache Weise entscheiden zu können, ob die beobachtete Bildung von α- aus ß-Lumicolchicin einen bimolekularen Reaktionsschritt erfordert, α-LC also ein Dimeres darstellt, oder nicht. Diese Frage ergab sich aus dem Befund, daß hohe α-LC-Ausbeuten nur bei relativ hohen Ausgangskonzentrationen an Colchicin (vgl. Tab. T 1-4) bzw. ß-LC (vgl. T 1.2.1) zu erreichen sind. In glasartig erstarrter Lösung, die eine Diffusion der Moleküle nicht gestattet, sollten nur die intramolekularen Umlagerungen des Colchicins bzw. ß-Lumicolchicins unbehindert ablaufen können.

Als geeignetes Lösungsmittel für einen solchen Versuch erwies sich ein Gemisch aus Äthanol, Diäthyläther und 1.2-Propylenglykol (21+7+1), das bei der Temperatur flüssigen Stickstoffs glasartig erstarrt und auch bei längeren Belichtungszeiten transparent bleibt.

In einer geeigneten Tauchlampenanordnung ("Apparatur III", vgl. A 3.3.2) belichtete ich eine 5×10^{-2}molare erstarrte Lösung des Colchicins in diesem Lösungsmittelgemisch 25 h bei -190°C mit Hg-Licht unterhalb ca. $40 \times 10^{3} cm^{-1}$, konnte jedoch nur unverändertes Colchicin nachweisen. Gleiche Ergebnisse erhielt ich mit Colchicein, α- und ß-LC sowie einer kristallinen, methanolischen Colchicin-Lösung. Im Vergleichsversuch bei Zimmertemperatur verlief die Photoisomerisierung des Colchicins in Äthanol-Äther-Propylenglykol genauso wie in Methanol: Nach 10 min. Belichtungszeit ließ sich ß-LC nachweisen, nach 50 min. auch γ-LC, und nach 5 h kristallisierte α-LC aus.

Anders als im erstarrten Medium ließ sich festes Colchi-
(E 1.2.1.1) cin bei Zimmertemperatur (Kristallpulver zwischen Glasplatten) durch Hg-Licht (unterhalb $31.2 \times 10^{3} cm^{-1}$) teilweise in ß-Lumicolchicin überführen. Auch auf SiO_2 G adsorbiertes

(E 233) solvensfreies Colchicin konnte mit Hg-Licht unterhalb 33x $10^3 cm^{-1}$ oder mit dem vollen Hg-Spektrum zu ß-LC photoisomerisiert werden.

T 1.2 Photochemische Reaktionen der Lumicolchicine

T 1.2.1 Photochemische Reaktionen des ß-Lumicolchicins

Im glasartig erstarrten Zustand bei -190°C belichtet,
(E 1.1.4) blieb eine $25x10^{-2}$molare Lösung von ß-LC in Äthanol-Äther-Propylenglykol während 7.5 h unverändert.

(E 1.2.1.1) Bei Zimmertemperatur ergab festes, kristallines oder auf
(E 233) SiO_2 adsorbiertes ß-LC bei der Belichtung nur undefinierte Zersetzungsprodukte; α-Lumicolchicin entstand nicht.

Dagegen beobachtete ich beim Belichten von ß-Lumicolchicin in Lösung bei Zimmertemperatur zwei verschiedene, meist nebeneinander ablaufende Photoreaktionen.

Die Belichtung von ß-LC in Chloroform (10^{-3}molar) auf
(E 1.2.1.2.1.1) der optischen Bank mit Glasoptik führte zu einem raschen (3.3 h) Abfall der zunächst positiven Rotation auf ein 2 h konstant bleibendes Minimum im negativen Bereich, dessen Wert ($[\alpha]_{578}$ -51°; $[\alpha]_{546}$ -65°) in guter Näherung dem für ein 1:1-Gemisch von ß- und γ-Lumicolchicin berechneten Drehwert (ber.: -53°; -67°) entspricht. Bei weiterer Belichtung (10 h) ging die Rotation unter Gelbfärbung der Lösung auf $[\alpha]_{578}$ -36°; $[\alpha]_{546}$ -43° zurück; dieser Wert blieb über 13 Belichtungsstunden konstant.

(E 1.2.1.2.2) Analog verhielt sich eine methanolische ß-LC-Lösung; die Rotation im 7 h konstant bleibenden Rotationsminimum entsprach einem ß-/γ-LC-Gemisch mit 46% γ-LC.

Der dünnschichtchromatographischen Verfolgung der Reak-
(E 1.2.1.2.4) tion in Methanol ($5x10^{-3}$molar) zufolge entstand als erstes Produkt weniger als 10% d.Th. α-Lumicolchicin, das bei weiterer Belichtung wieder verschwand. Dann trat auch γ-LC auf, dessen Konzentration sich unter fortschreitender Rotationsverminderung auf Kosten des ß-LC weiter erhöhte. Der Versuch wurde abgebrochen, als die Lösung etwa 33% γ-LC neben ß-LC

und etwas unpolarem Zersetzungsprodukt enthielt.

Beim Belichten einer $5x10^{-3}$molaren methanolischen ß-LC-Lösung in der Tauchlampenapparatur, die eine bessere Ausnutzung der Lichtenergie der Hg-Lampe gestattet als die bei den obigen Versuchen benutzte optische Bank, bildete sich innerhalb von 30 min. ein farbloser Niederschlag von α-LC, der sich bei weiterer Belichtung wieder auflöste. Die Aufarbeitung im konstanten Rotationsminimum nach 83 h ergab außer braunen Zersetzungsprodukten ausschließlich ß- und γ-Lumicolchicin im Ausbeutenverhältnis 0.9:1.

(E 1.2.1.2.3)

Ich wiederholte diesen Versuch, brach die Belichtung aber nach 36 min. ab und erhielt durch Filtration 38.3% d.Th. reines, kristallines α-Lumicolchicin.

(E 1.2.1.2.2.2)

Eine α-Lumicolchicin-Ausbeute gleicher Größenordnung (31.7%) aus ß-Lumicolchicin konnte ich beim Belichten in Polarimeterküvetten auf der optischen Bank nur durch Verfünffachen der Ausgangskonzentration und erst nach 399.5 h Belichtungszeit erreichen.

(E 1.2.1.2.2.1)

Ein interessanter Befund ergab sich bei der Belichtung einer $5x10^{-3}$molaren Lösung von ß-Lumicolchicin in Methanol in Gegenwart des 20fachen molaren Überschusses an Benzophenon. Die Bildung von α-Lumicolchicin wurde hierbei weitgehend unterdrückt. Statt 33.8% d.Th. wie im Vergleichsversuch ohne Benzophenon unter sonst gleichen Bedingungen entstanden in 8 Belichtungsstunden nur 4.5% α-Lumicolchicin. Dafür zeigte die dünnschichtchromatographischeAnalyse einen erheblich rascheren Anstieg der γ-LC-Konzentration als im Vergleichsversuch. Die Reaktion bedarf jedoch noch eingehenderer quantitativer Untersuchungen.

(E 1.2.1.2.5)

T 1.2.2 Photoisomerisierung des γ-Lumicolchicins

Die Belichtung von γ-Lumicolchicin in Chloroform (10^{-3}molar) führte zu einem Abfall der negativen Drehung auf einen konstant bleibenden negativen Wert, etwa den gleichen, der auch vom ß-LC ausgehend erreicht worden war (s.o.). In Methanol bot sich das gleiche Bild. Die dünnschichtchromatographische Analyse der belichteten Lösungen zeigte neben γ-LC als einziges Belichtungsprodukt nur ß-Lumicolchicin. Das photochemische Verhalten des γ-Lumicolchicins entspricht also - vom Ausbleiben der Bildung von α-LC abgesehen - ganz dem des

(E 1.2.2.1)

(E 1.2.2.2)

ß-Lumicolchicins, wie ja auch die UV-Spektren der beiden Isomeren praktisch identisch sind. Die dsc und polarimetrische Kontrolle der Photoisomerisierung von ß- oder γ-LC zeigte, daß auch bei sehr langen Belichtungszeiten nicht mehr als etwa die Hälfte des jeweils eingesetzten in das andere Stereoisomere umgewandelt wurde. Der konstante negative Drehwert, der von beiden Isomeren ausgehend erreicht wird, repräsentiert offenbar einen photochemischen Gleichgewichtszustand aus etwa gleichen Konzentrationen von ß- und γ-Lumicolchicin.

Einen wesentlichen Unterschied zwischen ß- und γ-Lumicolchicin zeigt jedoch der Befund, daß auch beim Belichten
(E 1223) gesättigter methanolischer γ-LC-Lösungen ($5x10^{-3}$molar) weder auf der optischen Bank noch in der Tauchlampenapparatur auch nur Spuren von α-Lumicolchicin oder einer anderen Substanz entstanden, sondern ausschließlich ß-Lumicolchicin.

Das Verhalten des γ-Lumicolchicins beim Belichten im ad-
(E 233) sorbierten Zustand ist im Kapitel T 2.3.3 (S.99) beschrieben. Die Natur des dabei auftretenden Produkts ist - wie im Falle des ß-Lumicolchicins - noch unbekannt.

T 1.2.3 Photoisomerisierung des α-Lumicolchicins

T 1.2.3.1 Ultraviolettspektroskopische Verfolgung

Die Verfolgung der Änderung des UV-Spektrums von α-Lumicolchicin in Methanol ($3x10^{-5}$molar) in Abhängigkeit von der
(E 1231.1) Belichtungszeit (Hg-Licht $\leq 33x10^{3}cm^{-1}$) ergab, daß es über einen isosbestischen Punkt bei $36.6x10^{3}cm^{-1}$ rasch in das Spektrum von ß- und/oder γ-Lumicolchicin übergeht (Abb.T 1-2). Die Umwandlungsgeschwindigkeit ist etwa doppelt so groß wie bei der Photoisomerisierung des Colchicins zu ß-/γ-LC unter gleichen Bedingungen. Die Quantenausbeuten dieser Reaktionen sind noch nicht bekannt.

Die Veränderung der schwachen Vorbande des α-Lumicolchicins (30.3(log ε 3.23))* wurde aus Löslichkeitsgründen in

* Vgl. auch [26]. In der kürzlich erschienenen Arbeit CHAPMANs [72] über das α-LC ist diese Bande nicht angegeben.

Äthanol verfolgt. Diese Bande ging beim Belichten unter Intensitätsverminderung und langwelliger Verschiebung in die Vorbande des ß-Lumicolchicins (29.8(3.20)) über. Hieraus geht hervor, daß diese Bande nicht auf Verunreinigungen mit dem nahezu an der gleichen Stelle absorbierenden ß-LC zurückzuführen ist.

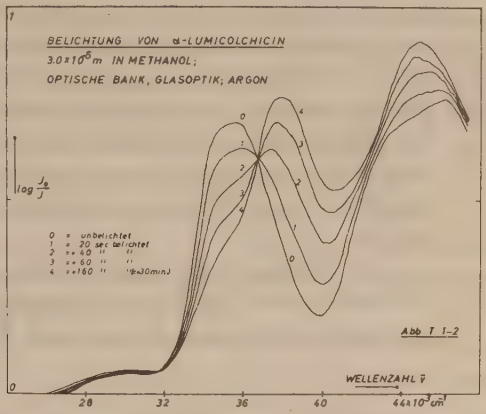


Abb. T 1-2

Beim Einschalten von oberhalb 30.0 bzw. $27.0 \times 10^3 cm^{-1}$ undurchlässigen Filtergläsern (vgl. Abb. T 1-4a,b, S.29 und Abb. A-5, S.292)in den Strahlengang der optischen Bank erhöhte sich die für den völligen Umsatz des α-Lumicolchicins zu ß-/γ-LC erforderliche Belichtungszeit von 280 sec. auf 26 min. bzw. auf 340 min. Im ersten Falle wurden die Hg-Linien 313 und 334mμ (31.95 bzw. $29.94 \times 10^3 cm^{-1}$), im zweiten auch die Linie 366mμ ($27.32 \times 10^3 cm^{-1}$) aus dem in die Probe einfallenden Licht absorbiert. Die Energie der verbleibenden Linie bei 405/408 mμ (70 kcal/Mol Quanten) und die geringe Absorption des α-Lumicolchicins bei dieser Frequenz ($\varepsilon \approx 20$; ß-LC: $\varepsilon \approx 40$) sind demnach noch ausreichend für die Umlagerung von α- in ß-Lumicolchicin.

(E 1.2.3.1.2) In Dimethylsulfoxyd oder 1.2-Propylenglykol verlief die photochemische Umwandlung von α- in ß-/γ-LC unter spektroskopischer Kontrolle in gleicher Weise wie in Alkohol.

T 1.2.3.2 Photoisomerisierung des α-Lumicolchicins unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle

(E 1.2.3.2.1) Wie es nach den oben beschriebenen Befunden zu erwarten war, stieg die positive Rotation einer Lösung von α-LC in

Chloroform oder Dioxan beim Belichten im Polarimeter-Rohr auf der optischen Bank zunächst auf ein stärker positives, dem ß-Lumicolchicin entsprechendes Maximum und fiel dann auf einen konstant bleibenden negativen Wert ab, denselben, der auch durch Belichtung von ß- oder γ-LC unter gleichen Bedingungen erreicht worden war und der einem Gemisch etwa gleicher Mengen dieser beiden Stoffe entspricht.

(E 12323) Die chromatographische Aufarbeitung eines Belichtungsansatzes von α-LC in $CHCl_3$ ($[\alpha]_{578}$+97.1°) nach dem Erreichen des positiven Rotationsmaximums ($[\alpha]_{578}$+222.6°; reines ß-LC: +341.0°) ergab 67% d.Th. ß-Lumicolchicin und 18.7% noch nicht umgesetztes α-LC neben nichtdrehenden, braunen Zersetzungsprodukten.

(E 12325) Die dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion in Chloroform (Abb. T 1-3) bestätigte, daß das α-LC zunächst nur in ß-LC übergeht. Erst nach dem Erreichen des Rotations-

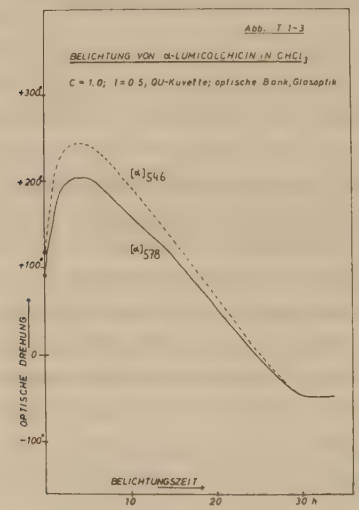


Abb. T 1-3

maximums, als die Lösung überwiegend ß-LC enthielt, dessen Lichtabsorption also nicht mehr durch die des α-Lumicolchicins behindert werden konnte, war in der Lösung auch γ-LC

nachzuweisen. Mit fallender positiver Rotation nahm die Konzentration des γ-Lumicolchicins dann weiter zu, und im negativen Rotationsminimum ($[\alpha]_{578}$-48°) lagen nur noch ß- und γ-LC in etwa gleichen Mengen nebeneinander vor.

Beim Belichten einer methanolischen Suspension des α-Lumicolchicins unter mechanischer Durchmischung trat - unter allmählicher Auflösung des α-Isomeren - zunächst nur ß-LC in der
(E 1.2.3.2.4) Lösung auf. α-LC ist in Methanol zu weniger als 3×10^{-4} Mol/l löslich und ließ sich daher bei diesem Versuch weder polarimetrisch noch dsc in der flüssigen Phase nachweisen. Die Verhältnisse in der Lösung ähnelten deshalb denen bei der Belichtung reinen gelösten ß-Lumicolchicins (vgl. T 1.2.1). γ-LC ließ sich erst nachweisen, als die ß-LC-Konzentration etwa 15% (aus der Rotation ber.) der eingesetzten, suspendierten Menge α-LC erreicht hatte.

α-Lumicolchicin läßt sich demnach photochemisch nur in ß-LC überführen; ein direkter Übergang von α- in γ-LC ist dagegen
(E 1.2.2.3) ebensowenig möglich wie der umgekehrte Vorgang.

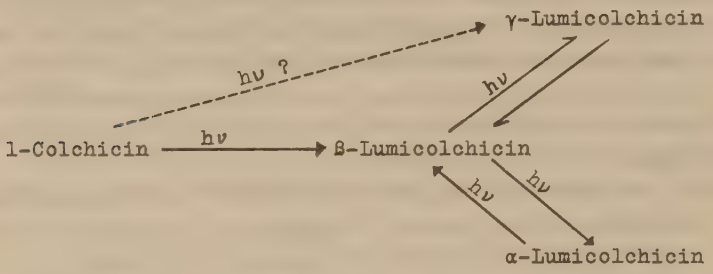
In glasartig erstarrter Lösung bei -190°C ließ sich α-LC
(E 1.1.4.2) photochemisch nicht verändern. Dagegen wurde es im festen
(E 1.2.1.1) kristallinen Zustand bei Zimmertemperatur in geringem Umfang,
(E 2.3.3) auf Kieselgel G adsorbiert sogar in guter Ausbeute zu ß-Lumicolchicin photoisomerisiert.

T 1.2.4 Diskussion

Mit den oben beschriebenen Ergebnissen hat sich unsere eingangs erwähnte Erwartung, die Lumicolchicine könnten sich als photochemisch labile Stoffe erweisen, auf eine ungewöhnlich interessante Weise bestätigt: α-, ß- und γ-Lumicolchicin können in einem System von vier verschiedenen photochemischen Sukzessivreaktionen [65] ineinander umgewandelt werden. Eine zentrale Stellung nimmt das als erstes Produkt der Photoisomerisierung des Colchicins entstehende ß-Lumicolchicin ein. α- und ß-LC bzw. ß- und γ-LC können in reversiblen Photoreaktionen ineinander überführt werden, nicht jedoch α- und γ-LC. Da ß- und γ-LC sehr wahrscheinlich Stereoisomere sind, muß gefolgert werden, daß zwischen den Strukturen des

α-Lumicolchicins und des ß-Lumicolchicins ein enger Zusammenhang besteht. Für den denkbaren Übergang Colchicin $\xrightarrow{h\upsilon}$ α-LC und die photochemische Rückisomerisierung von α-, ß- oder γ-LC in Colchicin fand ich keinerlei Anhaltspunkte. Ob das γ-Isomere außer aus ß-LC auch aus Colchicin unmittelbar entstehen kann, soll weiter unten noch diskutiert werden.

Es ergibt sich somit das folgende Reaktionsschema für die Photoreaktionen des Colchicins und der Lumicolchicine in Lösung bei Zimmertemperatur:



Diese Reaktionen verlaufen unter geeigneten Bedingungen simultan; sie können aber wegen der unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der beteiligten Verbindungen durch die Wahl der Reaktionsphase, des Lösungsmittels, der Lichtquelle, der Reaktionsdauer und der Konzentration beeinflußt werden. So erhält man präparativ interessante Ausbeuten an α-LC nur bei ß-LC-Konzentrationen oberhalb ca. 10^{-3}Mol/l (Tauchlampenapp.; HP125W), bei Anwendung geringerer Lichtintensitäten (opt. Bank) nur oberhalb ca. 10^{-2}Mol/l. Voraussetzung für die Isolierung des α-LC ist ferner ein Lösungsmittel, in dem es schwer löslich ist. Wird das auskristallisierte α-LC nicht vor Licht geschützt, so löst es sich bei weiterer Belichtung unter Umwandlung in ß-LC wieder auf. Die Ausbeute an γ-LC ist abhängig von der Reaktionsdauer, weil die Umwandlung von ß- in γ-LC rund 100mal langsamer abläuft als die von ß- in α-LC; ferner von der Konzentration, weil das ß-LC nur in verdünnter Methanol-Lösung nicht für die Bildung des α-Isomeren verbraucht wird.

In ganz wesentlichem Maße werden die Umwandlungen der Lumicolchicine weiterhin durch die Lichtabsorption (vgl.Abb. T 1-4a,b) der jeweils beteiligten Stoffe bestimmt, wobei naturgemäß deren Konzentration entscheidend ist. So erklärt sich der Befund (vgl. T 1.1.3), daß die Bildung des α-Lumicolchicins aus ß-LC bei der Photoisomerisierung des Colchicins erst nach dessen fast vollständigem Umsatz zu ß-LC einsetzt, zwanglos aus den spektralen Eigenschaften des Colchicins: wegen seiner intensiven Absorption bei $\underline{28.7}\text{x}10^3\text{cm}^{-1}$ ($\log\varepsilon$ 4.23) wirkt es als Lichtfilter und vermindert die Wahr-

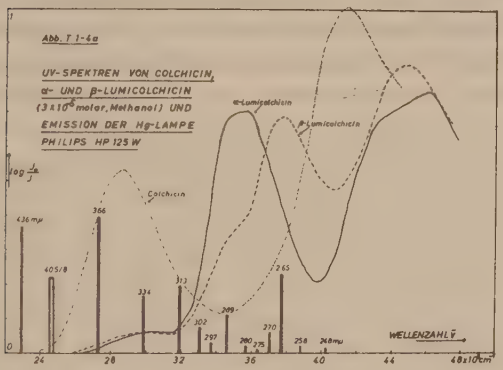


Abb. T 1-4a

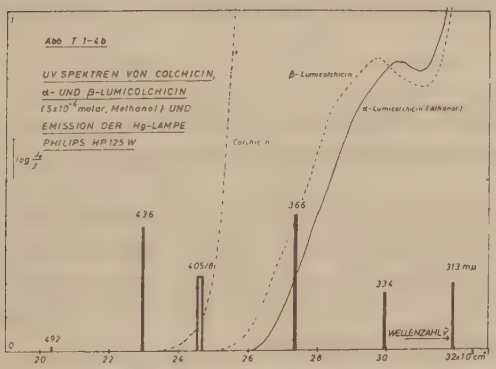


Abb. T 1-4b

scheinlichkeit photochemischer Sukzessivreaktionen des ß-Lumicolchicins, dessen Extinktion bei den Hg-Linien 334 und 366 mμ (29.9 bzw. $27.3 \times 10^3 cm^{-1}$) 9 bzw. 16mal geringer ist. Erst nachdem das Colchicin größtenteils umgesetzt, die ß-LC-Konzentration also dementsprechend gestiegen ist, kann ß-LC durch Absorption wirksamer Lichtquanten in α- oder γ-LC photoisomerisieren. Der bei genügend langer Belichtung erreichbare Gleichgewichtszustand von ß- und γ-LC liegt, der identischen Lichtabsorption beider Isomerer entsprechend, bei einem Konzentrationsverhältnis von etwa 1:1.

Fraglich bleibt vorerst noch die Herkunft des γ-Lumicolchicins bei der Photoisomerisierung des Colchicins (vgl.S.20). Setzt man die Richtigkeit der Formel II-γ (S.6) für das γ-LC voraus - die wechselseitige Photoisomerisierbarkeit von ß- und γ-LC bestätigt diese Annahme - so ist die Reaktion Colchicin $\xrightarrow{h\nu}$ γ-LC durchaus zu erwarten. Allerdings dürfte die Termination einer angeregten Colchicin-Molekel zu γ-LC gegenüber derjenigen zu ß-LC benachteiligt sein, da die trans-Stellung des Ringes D zur Acetamino-Gruppe im γ-LC wahrscheinlich energetisch ungünstiger ist. Diese Vermutung scheint im Einklang damit zu stehen, daß γ-LC bei der Photoisomerisierung des Colchicins erst nachweisbar wurde, als dieses bereits zu etwa 11% in ß-LC übergegangen war. Andererseits ließ sich mit der bisherigen Versuchsmethodik noch nicht ausschließen, daß das nachgewiesene γ-LC trotz der Gegenwart des Lichtfilters Colchicin aus photochemisch angeregtem ß-LC entstanden war.

T 1.3 Thermische Reaktionen der Lumicolchicine

T 1.3.1 Thermische Isomerisierung des ß-Lumicolchicins

R.L.BRANDON [33b], ein Mitarbeiter P.D.GARDNERs [33a], beschrieb in seiner Dissertation einen vergeblichen Versuch, ß-Lumicolchicin thermisch zum Colchicin zurückzuspalten. Er pyrolysierte 60sec. bei 300°, fand aber außer 88% unverändertem ß-LC nur Zersetzungsprodukte.

Da fast alle durch photochemische Valenzisomerisierung einfacher Tropolon- und Cycloheptadien-Derivate zugänglichen Bicyclohepten-Derivate pyrolytisch wieder in die Ausgangsverbindungen überführt werden können (vgl. Tab. T 1-1), schien es mir dennoch nicht aussichtslos, das thermische Verhalten des ß-Lumicolchicins eingehender zu untersuchen.

(E 1.3.1.1) Meine Versuche zeigten zunächst, daß ß-Lumicolchicin thermisch überraschend stabil ist. Ebenso wie das Colchicin läßt es sich zwischen 140 und 200° bei 10^{-5} Torr sublimieren und bleibt beim trockenen Erhitzen auf 180° mehr als 10 h unzersetzt. Sowohl ß-LC wie Colchicin werden erst beim 2stündigen trockenen Erhitzen auf 270° unter Auftreten aminartig riechender Dämpfe zerstört. In siedender Xylol-Lösung bleibt ß-LC mehr als 44 h, in Dimethylsulfoxyd bei 140° mindestens 70 min. unverändert.

(E 1.3.1.2.1.1) Da eine Begünstigung der erwarteten Öffnung des Bicycloheptadienon-Systems gegenüber der unkontrollierten Zersetzung am ehesten von kurzen Reaktionszeiten zu erhoffen war, untersuchte ich die thermische Stabilität des ß-Lumicolchicins außer bei verschiedenen Temperaturen auch bei unterschiedlichen Erhitzungszeiten. Dazu erhitzte ich trockene Milligramm-Proben Substanz unter Argon im Salzbad und analysierte die Pyrolysate dünnschichtchromatographisch. Tatsächlich ging ß-Lumicolchicin unter diesen Bedingungen im Temperatur/Zeit-Bereich von $\geq$ 260°/$\geq$ 5min. bis $\leq$ 380°/$\leq$ 20sec. teilweise in Colchicin über, das ich außer dünnschichtchromatographisch ($R_{ß}$-Wert, Fluoreszenz im UV-Licht, $SbCl_3$-Färbung und Mischchromatogramm; vgl. Anhang A 3.1) auch durch OBERLIN-ZEISEL-Reaktion mit $FeCl_3$ nach saurer Hydrolyse zu Colchicein identifizierte. In den Pyrolysaten fand ich außer Colchicin und unverändertem ß-LC mehrere nicht identifizierte unpolare Produkte; ein Kontrollversuch mit Colchicin zeigte, daß diese nur durch Nebenreaktionen des ß-Lumicolchicins entstanden sein konnten, nicht aber durch Folgereaktionen des thermisch stabileren Colchicins.

Nun pyrolysierte ich zwei 250 mg-Ansätze bei 300°/5 min. bzw. 380°/20 sec.; die Trennung der Pyrolysate durch horizon-

(E 1.3.2.1.2) tale Chromatographie im Cellophanschlauch (vgl. A 3.2) ergab im ersten Falle 12.3% d.Th. Colchicin neben 64.3% ß-LC, im zweiten nur 3.9% Colchicin und 89.8% ß-LC.

Durch weitere Variation der Pyrolysebedingungen hoffte ich, höhere Colchicin-Ausbeuten zu erreichen. Ich prüfte daher das Verhalten des ß-Lumicolchicins beim Destillieren über mit Quarzsplittern oder V2A-Wendeln gefüllte Pyrolysierkolon-
(E 1.3.2.2) nen im Hochvakuum. Als unzweckmäßig erwies es sich dabei, methanolische ß-LC-Lösungen in ein beheiztes Kölbchen tropfen und von dort durch die Crack-Kolonne in die gekühlte Vorlage destillieren zu lassen. Bei diesem Verfahren erhielt ich bei 230 bis 380° Bad- und 380 bis 450° Kolonnentemperatur nur Spuren Colchicin. Bessere Ausbeuten lieferte die trockene Sublimation durch eine längere (52x1cm) Kolonne bei Badtemperaturen zwischen 270 und 340°, Kolonnentemperaturen von 300-500° und 10^{-3}-10^{-4} Torr. Ein bei 400° pyrolysierter Ansatz ergab bei der chromatographischen Trennung 5.6% d.Th. reines l-Colchicin (Rotation, IR-Spektrum), 66.5% unverändertes ß-LC und 8.6 bzw. 9.1% unbekannte unpolare Zersetzungsprodukte. Daneben erhielt ich zwei Fraktionen (4.1 bzw. 6.1% d.Th.),die außer Colchicin noch je eine weitere, unbekannte Substanz polaren Charakters enthielten. Beide färbten sich wie Colchicin und seine t r i cyclischen Derivate (vgl. A 3.1 und E 1.4.15) gelb mit Antimonchlorid und stellen daher wahrscheinlich dem Colchicin verwandte Stoffe mit 6- oder 7gliedrigem Ring C dar.

T 1.3.2 Thermische Isomerisierung des γ-Lumicolchicins

γ-Lumicolchicin ließ sich zwischen 140 und 240°/10^{-5}Torr nur spurenweise sublimieren und zersetzte sich wie ß-LC beim 2stündigen Erhitzen auf 270° im Bombenrohr unter Argon.

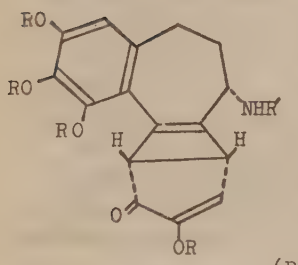
Beim kurzzeitigen trockenen Erhitzen über seinen Schmelzpunkt (276°) bei Normaldruck bildete es der dünnschichtchromatographischen Analyse zufolge ebenso wie das ß-LC wenig Colchicin neben den auch bei der ß-LC-Pyrolyse entstehenden unbekannten unpolaren Zersetzungsprodukten. Überraschenderweise

konnte ich als viertes Produkt ß-Lumicolchicin nachweisen. Weder ß-LC noch Colchicin bildeten unter gleichen Bedingungen γ-LC. Die Bildung von ß-LC aus Colchicin ist Kontrollversuchen zufolge ebenfalls ausgeschlossen.

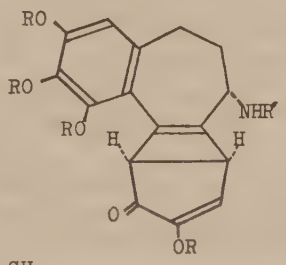
Aus diesen Beobachtungen ergibt sich keine Antwort auf die Frage, ob das pyrolytisch gebildete ß-LC Neben- oder Zwischenprodukt ist, d.h. ob die Reaktion γ-LC $\xrightarrow{\Delta}$ Colchicin auch ohne Zwischenschaltung des ß-Lumicolchicins möglich ist oder nicht.

Die thermische Valenzisomerisierung des ß-Lumicolchicins zu l-Colchicin beweist, daß das Asymmetriezentrum des Colchicins - und damit der Ring B - von der Photoisomerisierung nicht berührt wird. Die Unversehrtheit des Ringes A wurde von FORBES [29] bewiesen und geht auch aus den Spektren von ß- und γ-LC hervor. Damit steht fest, daß die Belichtung des Colchicins nur zu einer Valenzisomerisierung des Cycloheptatrienon-Systems führt.

Die thermische Umwandlung* γ-LC $\xrightarrow{\Delta}$ ß-LC + Colchicin bildet ebenso wie der photochemische Übergang ß-LC $\underset{}{\overset{h\nu}{\rightleftharpoons}}$ γ-LC ein Argument zugunsten der von GARDNER [33a] angenommenen Stereoisomerie von ß- und γ-LC (II-ß bzw. II-γ, S.6). Sie schließt zugleich die von CHAPMAN [35] für das γ-LC diskutierten alternativen Strukturen II-γ′ und II-γ″ aus: Erstens wäre

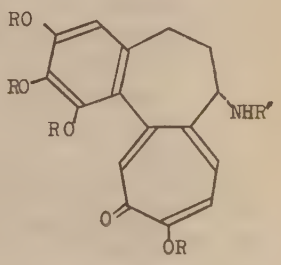


II-γ′



(R=CH_3;
R′=Acetyl)

II-γ″



XII

---

* Da beide Pyrolyse-Produkte nur dsc nachgewiesen wurden, ist noch keine Aussage über ihre optische Aktivität möglich.

nicht zu verstehen, wie ß-LC bei der Pyrolyse von II-γ′ oder II-γ″ entstehen sollte. Derartige thermische Umlagerungen sind meines Wissens auch bei einfachen Bicycloheptadienonen bisher nicht beschrieben worden. Zweitens sollte die Pyrolyse von II-γ′ bzw. II-γ″ den Tropolonäther XII liefern; dieser dürfte aber dünnschichtchromatographisch ebensowenig wie etwa das Isocolchicin mit Colchicin verwechselbar sein.

T 1.3.3 Thermische Isomerisierung von α-Lumicolchicin zu ß-Lumicolchicin. Bestimmung der Aktivierungsenergie

Anders als ß-Lumicolchicin ist das α-Lumicolchicin thermisch recht labil. Kurzes Erhitzen festen α-Lumicolchicins
(E 1.331) auf seinen Schmelzpunkt (164°), 19stündiges Erwärmen auf 130° oder "Destillation" über eine 400° heiße Pyrolysierkolonne bei 10^{-4}Torr* verwandelt es quantitativ in ß-Lumicolchicin.

Damit ist die Beobachtung GREWEs [26], daß α-LC keine Schmelzpunktsdepression mit ß-LC ergibt, erklärt; ebenso der Befund (E 1.1231), daß es in solvensfreiem Zustand einen Doppelschmelzpunkt zeigt, d.h. bei etwa 160° sintert, dann wieder durchkristallisiert, um nun scharf bei 209-210°, dem Schmelzpunkt des ß-Lumicolchicins, zu schmelzen.

Auch ß-LC zeigt zwei Schmelzpunkte: 186 und 209-11°. Der höhere Wert ist nur an reinem, im Hochvakuum getrocknetem Material zu beobachten; in den meisten Fällen nach teilweisem Sintern zwischen 180 und 190°, dem die sprungartige Bildung größerer Kristallnadeln folgt (vgl. E 1.1232). Auch amorphes, nur teilweise kristallines oder nicht im Hochvakuum bei erhöhter Temperatur getrocknetes ß-LC, das gewöhnlich bei 182-186° schmilzt, kristallisierte in einigen Fällen beim langsamen Weitererhitzen oberhalb 190° neu, um dann bei 209-211° zu schmelzen. Beim Wiedererhitzen der erstarrten Schmelze war der niedrigere Schmelzpunkt dann nicht mehr zu beobachten. Wahrscheinlich sind die niedrigschmelzenden Präparate nicht ganz frei von Kristall-Lösungsmittel.

Auch beim Erhitzen von α-LC in Xylol- (8 h bei 130°) oder
(E 1.332) Dimethylsulfoxyd-Lösung (12 h bei 100°) unter Lichtausschluß entstand ß-LC in quantitativer Ausbeute.

---

* Obwohl ß-LC unter diesen Bedingungen zu rund 10% in Colchicin übergeht (vgl. T 1.3.1), war dieses hier auch nicht spurenweise nachweisbar.

Bei Zimmertemperatur und Lichtausschluß sind Lösungen von α- oder ß-Lumicolchicin in Dimethylsulfoxyd (DMSO) mindestens 8 Tage stabil*. Sowohl der photochemische (vgl. T 1.2.3.1) wie der thermische Übergang von α- in ß-LC verlaufen in DMSO ($\varepsilon_{20°}$ 48.9) prinzipiell gleichartig wie in weniger polaren Solvenzien. DMSO hat den Vorzug, ein gutes Lösungsmittel auch für das schwerlösliche α-LC zu sein; es ist unter Argon hoch erhitzbar (Kp.189°) und hat einen sehr kleinen Dampfdruck (ca. 0.4 Torr bei 20°C [75]). Die spezifischen Drehwerte von α-LC und ß-LC in DMSO sind hinreichend verschieden (Verhältnis 1:10 bzw. 1:6 bei 578 bzw. 546 mμ), um eine quantitative Verfolgung der Isomerisierung des α-Lumicolchicins zu erlauben.

Diese Gegebenheiten nutzte ich aus, um die Aktivierungs-
(E 13323) energie der Reaktion α-LC $\xrightarrow{\Delta}$ ß-LC zu bestimmen. Abb.T 1-5 gibt die anhand der Rotation bestimmte Änderung der α-LC-Konzentration 2.5×10^{-2}molarer DMSO-Lösungen in Abhängigkeit von

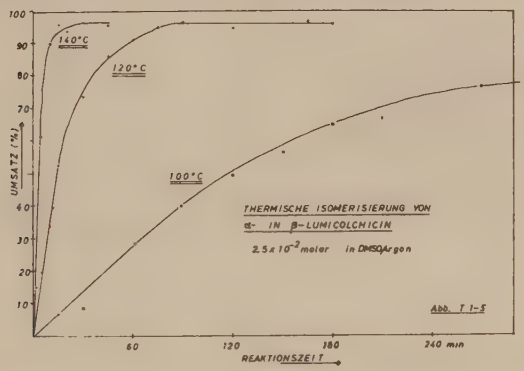


Abb. T 1-5

der Erhitzungsdauer bei 100, 120 und 140°C wieder. Beim Auftragen von log[α-LC] gegen die Reaktionszeit ergaben sich Geraden, von 1/[α-LC] dagegen Kurven; die Reaktion verläuft also nach der 1. Ordnung. Tab. T 1-5 zeigt die aus den log[α-LC] vs. Zeit-Diagrammen entnommenen Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten für die drei Reaktionstemperaturen und ihre graphisch ermittelten Fehlergrenzen sowie die Halbwertszeiten.

* Nach DSC, Rotation und Aufarbeitung.

Tabelle T 1-5

Kinetische Daten der thermischen Isomerisierung des α-Lumicolchicins in Dimethylsulfoxyd

t (°C)	T (°K)	1/T	k ($min.^{-1}$)	log k	$\tau_{1/2}$ (min.)
140.23 (±0.28)	413.38	2.419×10^{-3} ($\pm 3 \times 10^{-6}$)	0.221 (±0.008)	0.34439-1	3.14 (±0.1)
120.18 (±0.23)	393.33	2.542×10^{-3}	0.0424 (±0.0023)	0.62737-2	16.4 (±1.0
99.55 (±0.25)	372.70	2.683×10^{-3}	0.00512 (±0.00036)	0.70927-3	136 (±10)

Auch beim Auftragen von log k gegen 1/T ergab sich eine Gerade (Abb. T 1-6), aus der ich ebenso wie auf rechnerischem Wege die Aktivierungsenergie der thermischen Isomerisierung

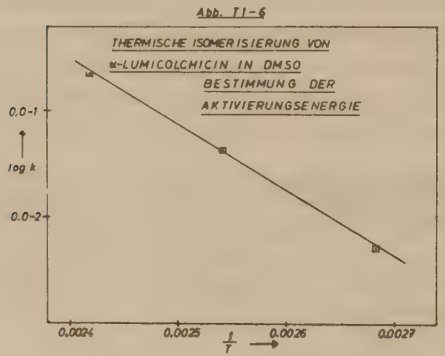


Abb. T 1-6

von α- in ß-Lumicolchicin in DMSO mit 28.2± 1.6 kcal/Mol erhielt. Der A-Faktor ergab sich zu $2 \times 10^{14} min.^{-1}$.

Um den Einfluß der Polarität des Lösungsmittels auf die Aktivierungsenergie kennenzulernen, führte ich die thermische α-LC-Isomerisierung auch in peroxydfreiem Dioxan (ε_{25} 2.2) bei 120, 130 und 140°C unter polarimetrischer Kontrolle durch; ich erhielt jedoch sehr schlecht reproduzierbare Meßergebnisse (vgl. Abb. T 1-7). Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich in Veränderungen des Dioxans durch den Luftsauerstoff, mit dem die Lösungen beim Öffnen

der auf Zimmertemperatur abgekühlten, abgeschmolzenen Reaktionsgefäße in Berührung kamen. Versuche zeigten nämlich, daß die Rotation des unter den gewählten Bedingungen licht- und wärmestabilen ß-Lumicolchicins in sauerstofffreiem Dioxan (MERCK z.Chrom., frisch unter Ar über Al_2O_3 peroxydfrei gemacht; theoret.Brechungsindex) stark abfällt ($[\alpha]_{546}$ von +379 auf 327°), wenn man die Lösung an der Luft einige Male umschüttelt.

Die Durchrechnung der Meßergebnisse in Dioxan ergab einen Wert von 21.5±5.4 kcal/Mol für die Aktivierungsenergie und Halbwertszeiten von 2.6±0.4 min. bei 139.8°C, 4.3±0.5 min. bei 129.75°C und 9.9±1.4 min. bei 119.80°C.

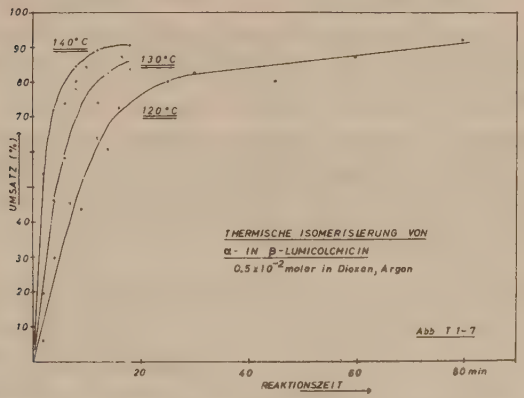
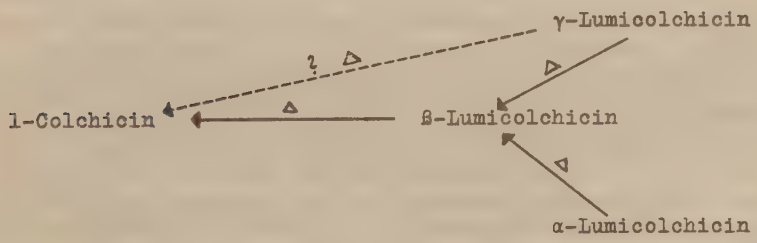


Abb. T 1-7

Für die thermischen Umwandlungen der Lumicolchicine ergibt sich aus den beschriebenen Versuchen das folgende Reaktionsschema:



T 1.4 Weitere Reaktionen der Lumicolchicine

T 1.4.1 Umsetzungen des ß-Lumicolchicins

Für die bekannten Derivate und Reduktionsprodukte des ß- und des γ-Lumicolchicins (vgl. T 1.0) sind in der Literatur [26,29,33a] meist nur Schmelzpunkte und Elementarzusammensetzungen angegeben; in einigen Fällen (V, VI; vgl.S.5) fehlen auch diese Daten. Ich arbeitete deshalb einen Teil vor allem der von FORBES [29] publizierten Reaktionen nach, ergänzte sie durch einige weitere Umwandlungen und stellte die physikalischen Daten der Produkte fest (vgl. Tabellen A-1 und A-2 im Anhang sowie T 9-1 bis -3).

Insbesondere für den Konstitutionsbeweis des Lumicolchiceins B (vgl. T 2.5.1) benötigte ich einige Derivate des ß-Lumicolchicins als Vergleichssubstanzen. Die Identität dieser Stoffe mit den Umwandlungsprodukten des Lumicolchiceins B allein auf Grund der Literaturdaten zu beweisen, war nicht möglich.

(E 1.4.1.1) Zunächst stellte ich einige Keton-Derivate des ß-Lumicolchicins dar. Durch Reaktion mit $NH_2OH \cdot HCl$ in Äthanol-Pyridin erhielt ich ein Dioxim (k in Tab. T 1-6) und ein Monoxim (c). FORBES [29] erhielt unter gleichen Bedingungen zwei Dioxime (h und j), in Gegenwart von Natriumacetat statt Pyridin dagegen ein Monoxim (a). Die Dioxime des ß-Lumicolchicins entstehen unter Abspaltung einer Methoxylgruppe; sie

Tabelle T 1-6 (Auszug aus Tabelle T 2-2, S.108)
Oxime aus ß-Lumicolchicin und Desmethyldihydro-ß-lumicolchicin

Ausgangssubstanz	MONOXIME			DIOXIME		
	Bruttoformel	Fp.(°C)	Lit.	Bruttoformel	Fp.(°C)	Lit.
ß-LC	a) $C_{22}H_{26}N_2O_6$	263(Z.)	[29]	h) $C_{21}H_{25}N_3O_6 \cdot H_2O$	184-86	[29]
	b) (-"- ?)*	274-76	[21]	j) -"-	233-34	[29]
	c) $C_{22}H_{26}N_2O_6$	255-57(Z)	--	k) $C_{21}H_{25}N_3O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	175-77(Z)	--
Desmethyldihydro-ß-LC	d) $C_{22}H_{26}N_2O_6$	238	[29]	l) $C_{21}H_{25}N_3O_6 \cdot H_2O$	175-76	[29]

* In der Originalarbeit ist nur die N-Analyse angegeben.

stellen formal Derivate des Desmethyl-ß-lumicolchicins dar und sind isomer mit dem Dioxim , das unter Dehydrierung aus Desmethyl-dihydro-ß-lumicolchicin entsteht. Welche der in der Tab. T 1-6 angeführten Oxime miteinander identisch sind und welche Stereoisomere darstellen, kann wegen der Differenzen in den Schmelzpunkten nicht entschieden werden.

Das 2.4-Dinitrophenylosazon des ß-Lumicolchicins, das auch aus Desmethyldihydro-ß-LC zugänglich ist [29], erhielt ich mit der Zusammensetzung $C_{33}H_{31}N_9O_{12}$* in Form leuchtend roter Nadeln.

Die Reduktion des ß-Lumicolchicins mit $NaBH_4$ in Äthanol ergab mit maximal 81% d.Th. Reinausbeute den ungesättigten
(E 1.4.1.2) Alkohol Dihydro-ß-lumicolchicin (III-ß), $C_{22}H_{27}NO_6$, vom Fp. 196-98°. Durch die Rückoxydation des Dihydro-ß-lumicolchicins
(E 1.4.1.3) zu ß-LC mit Chromsäure-Pyridin-Komplex oder aktivem Braunstein in Benzol (vgl. T 8) konnte ich beweisen, daß durch das Natriumboranat lediglich die ungesättigte C=O-Gruppe des ß-Lumicolchicins angegriffen wird. Dihydro-ß-LC ließ sich unzersetzt bei 150-200°/10^{-2}Torr sublimieren, wurde aber bei 180° unter Ar in 10 h zerstört. Beim Belichten mit Hg-Licht
(E 1.4.1.2.1) unterhalb $33x10^3 cm^{-1}$ auf der optischen Bank unter polarimetrischer bzw. spektroskopischer Kontrolle erwies es sich als photostabil.

Die katalytische Hydrierung des ß-Lumicolchicins mit Ra-
(E 1.4.1.4) ney-Nickel in Äthylacetat oder Methanol, Platinoxyd in Äthanol oder Platinoxyd in Eisessig führte zum Tetrahydro-ß-lumicolchicin (VII-ß), $C_{22}H_{29}NO_6$.

Nach GREWE [26] ist das Ergebnis der Hydrierung des ß-LC vom Lösungsmittel abhängig. Er erhielt mit PtO_2/Alkohol ein Tetrahydro-ß-LC vom Fp. 118° (wasserfrei; krist. aus H_2O), mit PtO_2/Eisessig dagegen eines vom Fp.137° (wasserfrei; aus Essigester-Petroläther). GARDNER [33a] stellte mit PtO_2/Äthanol ein Hydrat vom Fp.94-96° dar, dessen wasserfreie Form zwar "gelegentlich" erhalten wurde, in feuchten Solvenzien aber wieder hydratisierte.

Meine in Essigester oder Alkohol dargestellten Präparate (Hydrate) zeigten z.T. Doppelschmelzpunkte (Fp. zwischen 80 und 90°, danach Kristallisation der Schmelze und zweiter Fp. zwischen 120 und 122°), die wahrscheinlich auf die

---

* In [29]: $C_{33}H_{39}N_9O_{12}$ (Druckfehler).

Abgabe von Kristallwasser zurückzuführen sind. Es gelang mir aber nicht, die wasserfreie Form zu erhalten; auch die bei 80° im Hochvakuum getrocknete Substanz war noch hydratisiert. Dagegen ergab die Hydrierung mit PtO_2 in Eisessig ein bei 79 und 119-38° schmelzendes Produkt, das bei 80° im Hochvakuum in die wasserfreie Form vom Fp.133-34° überging. Für die Bildung dieser hochschmelzenden Modifikation(?) ist also wirklich, wie von GREWE beobachtet, das Lösungsmittel Eisessig verantwortlich. Bei den beiden Formen des Tetrahydro-ß-LC (Fp. 122 bzw. 134°) handelt es sich wahrscheinlich nicht um Stereoisomere, denn alle Präparate waren nicht nur nach Mischschmelzpunkt, UV- und IR-Spektren, sondern auch dünnschichtchromatographisch identisch.

(E 14.15) Die katalytische Hydrierung des Dihydro-ß-lumicolchicins mit Raney-Nickel in Essigester oder Platinoxyd in Eisessig ergab - unter gegenüber ß-LC bei gleichen Bedingungen verringerter Reaktionsgeschwindigkeit - nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff ebenfalls Tetrahydro-ß-lumicolchicin (VII-ß).

Die beiden so dargestellten Präparate waren miteinander und mit den durch Hydrierung von ß-LC (2 Mol H_2) erhaltenen Präparaten (s.o.) spektroskopisch, dünnschichtchromatographisch und nach Mischschmelzpunkt identisch. Auch hier ergab aber die Hydrierung in Essigester eine tiefschmelzende (Fp.80-82°), in Eisessig eine hochschmelzende (Fp. 130-35°) Form.

Die durch Reduktion oder Hydrierung der C=O-Gruppe im Ring D des ß-Lumicolchicins entstehende Hydroxyl-Gruppe kann in bezug auf die α-konfigurierte Acetamino-Gruppe des Ringes B entweder cis- oder trans-ständig sein. Da nun die Hydrierung des reduktiv erhaltenen ungesättigten Alkohols Dihydro-ß-LC* und die des ß-Lumicolchicins das gleiche Tetrahydro-Produkt liefern, liegt es nahe anzunehmen, daß die Bildung dieses Stereoisomeren energetisch bevorzugt ist. Diese Folgerung ist mit den Formulierungen III-ß für das Dihydro-ß-LC und VII-ß für das Tetrahydro-ß-LC (S.42) gut vereinbar. Beide Strukturen erlauben Wechselwirkungen zwischen der Hydroxyl- und der Amid-Gruppe.

In Gegenwart von Spuren HCl ging Tetrahydro-ß-LC teilweise in eine Substanz über, die dünnschichtchromatographisch mit einem der Hydrierungsprodukte des Colchicins identisch

---

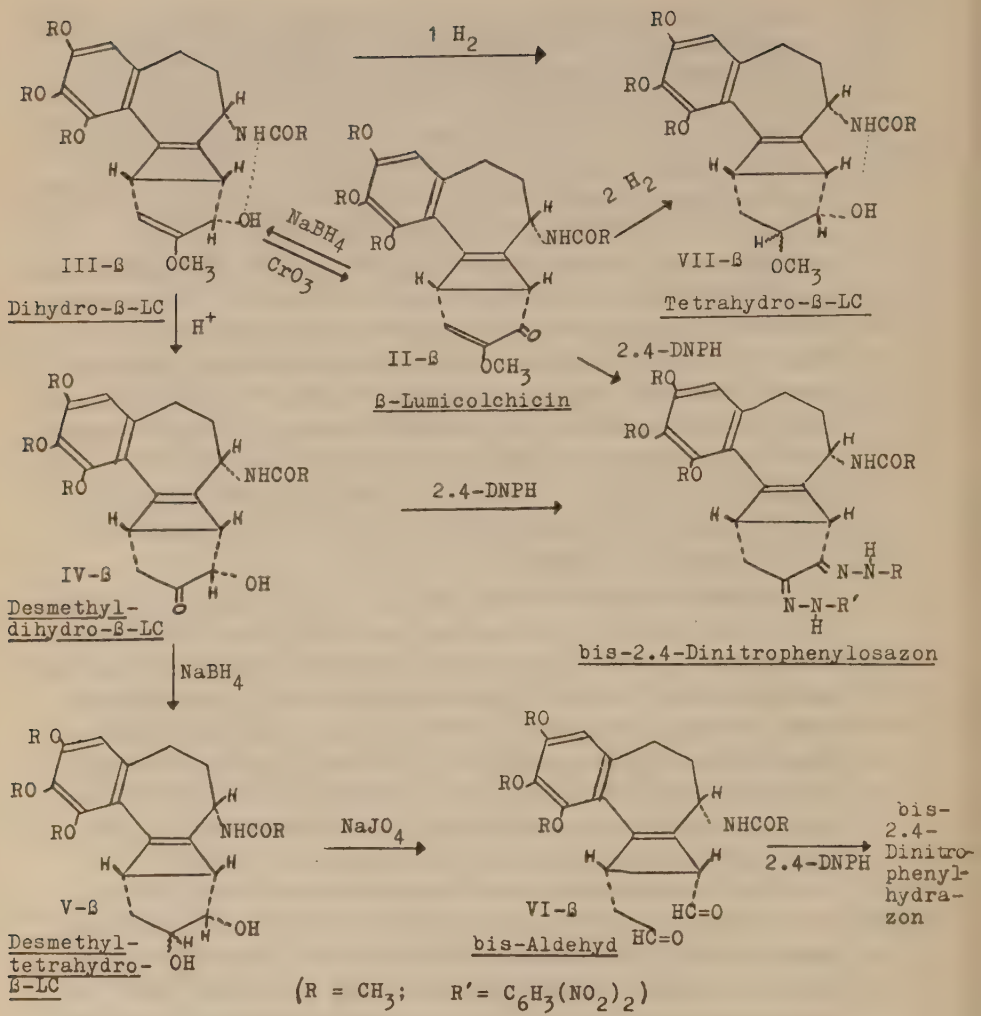
* Unter "Dihydro-Verbindungen" werden hier stets die durch Reduktion eines Ketons erhaltenen Alkohole verstanden. Ein Isomeres des Dihydro-ß-LC, das gesättigte Keton "α.ß-Dihydro-ß-lumicolchicin", stellte kürzlich CHAPMAN [72] durch partielle katalytische Hydrierung (1 H_2) von ß-LC dar: Fp.150-52°; Hydrat: Fp.97-103°...142-47°; UV-Sp.$\underline{35.3}$(4.30); Infl.43.7(4.26); $\underline{46.5}$(4.30).

(E 1.4.15) war. Bei der Colchicin-Hydrierung, deren Verlauf stark von der Wahl der Reaktionsbedingungen abhängig ist, entstehen mindestens drei Produkte, darunter Hexahydrocolchicin (2 Stereoisomere), Hexahydro-desmethoxy-colchicin und Hexahydro-desoxy-desmethoxy-colchicin [27,28,76]. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob es sich hier tatsächlich um eine Öffnung der 8.(12)-Brücke des Tetrahydro-ß-lumicolchicins zu einer 7-Ring-Verbindung handelt. GARDNER [33a] versuchte vergeblich, eine solche Reaktion durch Solvolyse der Methansulfonate von VII-ß und Tetrahydro-γ-LC in Essigsäure-Natriumacetat bei 90° herbeizuführen.

(E 1.4.16) Dihydro-ß-lumicolchicin lieferte bei der sauren Hydrolyse seiner Enoläther-Gruppe das Desmethyldihydro-ß-lumicolchicin (IV-ß), $C_{21}H_{25}NO_6$, vom Fp. 205-9°(Z.). Am einfachsten ließ sich IV-ß durch Reduktion von ß-LC und sofortiges Ansäuern der Lösung ohne Isolierung des zwischendurch entstandenen Dihydro-ß-LC darstellen. In Übereinstimmung mit der von FORBES [29] angenommenen α-Oxyketon-Struktur verbrauchte IV-ß 1 Mol Perjodat und bildete das gleiche 2.4-Dinitrophenylosazon ($C_{33}H_{31}N_9O_{12}$, Fp.212°) wie ß-Lumicolchicin; das Acetat von IV-ß schmolz bei 188-94°.

FORBES [29] beobachtete, daß das Acetat von IV-ß bei der Hydrierung mit PtO_2 in Eisessig erwartungsgemäß nur 1 Mol Wasserstoff aufnahm, der freie Alkohol dagegen 2 Mol. Er vermutete, dabei fände eine Hydrogenolyse der Hydroxyl-Gruppe oder des Ringes C statt. Ich wiederholte daher die Hydrierung von IV-ß, fand jedoch nur eine sehr langsame Aufnahme von insgesamt 0.25 Mol H_2. Das schmierige gelbe Produkt enthielt der dsc Analyse zufolge außer Ausgangsmaterial und einer unbekannten unpolaren Verbindung das Glykol V-ß.

(E 1.4.17) V-ß (Desmethyltetrahydro-ß-lumicolchicin) erhielt ich auch durch Boranat-Reduktion [29] aus IV-ß. Ebenso wie alle oben beschriebenen Reduktionsprodukte des ß-Lumicolchicins und ihre Derivate erwies sich auch das von FORBES nicht näher charakterisierte Glykol V-ß ($C_{21}H_{27}NO_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$; Fp.unscharf 85-93°; vgl. auch T 2.5.1) als dünnschichtchromatographisch einheitlich. Es reagierte mit Perjodat-Benzidin-Reagens auf vicinale Hydroxyl-Gruppen, aber nicht mit FEHLINGscher Lösung.



(E 1.4.18) Die Perjodat-Oxydation des Glykols V-ß lieferte den bis-Aldehyd VI-ß ($C_{21}H_{25}NO_6 \cdot 1H_2O$; Fp. unscharf 80-90°), der FEHLINGsche und alkalische Silbernitrat-Lösung reduzierte. Das bis-2.4-Dinitrophenylhydrazon von VI-ß, $C_{33}H_{33}N_9O_{12}$*, war

* In [29]: $C_{33}H_{31}N_9O_{12}$ (Druckfehler)

ebenso wie der frisch hergestellte Aldehyd dünnschichtchromatographisch einheitlich.

Zusammengefaßt ergibt sich das obige Reaktionsschema für die beschriebenen Umsetzungen des ß-Lumicolchicins. Die in diesem Schema verwendete Stereochemie des ß-Lumicolchicins und seiner Ring-D-Umwandlungsprodukte basiert auf den Zuordnungen (vgl. T 1.0) GARDNERs für das Tetrahydro-ß-LC und CHAPMANs für das Dihydro-ß-LC.

T 1.4.2 Isomerisierung von ß- und γ-Lumicolchicin im alkalischen Medium

Bei einem Versuch, die Amidgruppe des ß-Lumicolchicins zu hydrolysieren, fanden GARDNER und Mitarbeiter [33a] eine interessante Reaktion: durch 12stündiges Kochen einer Lösung von ß-LC (1.7×10^{-1}molar entspr.6.7 %ig) in 2n methanolischer Kalilauge erhielten sie mit 60% Ausbeute γ-Lumicolchicin, das sie durch Analyse, Mischschmelzpunkt und als Oxim (Mischschmp.) identifizierten. Der Drehwert des Produkts wurde jedoch nicht beschrieben.

Vor kurzem teilten nun CHAPMAN und Mitarb. [35] mit, es sei ihnen ebensowenig wie GARDNER selbst gelungen, die alkalische Isomerisierung des ß-Lumicolchicins zu reproduzieren. Auch ich arbeitete die Vorschrift GARDNERs zunächst erfolglos nach: bei zwei Versuchen im präparativen Maßstab erhielt ich stark braun gefärbte Lösungen, aus denen kein einheitliches Produkt zu isolieren war. Um nicht weitere Substanzmengen zu verlieren, prüfte ich nun das Verhalten des ß-Lumicolchicins in verschiedenen alkalischen Medien mit orientierenden Versuchen im 100mg-Maßstab unter dünnschichtchromatographischer Kontrolle: 0.7 bis 2%ige ß-LC-Lösungen wurden unter Licht- und O_2-Ausschluß in Natriummethylat-Methanol (2.8% Na),
(E 1.4.2.1.1-4) Natriumisopropylat-Isopropanol, 2n KOH-Methanol oder KOH-Methanol-Wasser auf 90°C erhitzt. In allen Fällen entstand - frühestens nach 6-7stündigem Erhitzen - γ-Lumicolchicin. Als bestgeeignetes Medium erwies sich methanolische Kalilauge;

hierin lagen nach 63 h etwa gleiche Mengen ß- und γ-LC vor, deren Verhältnis sich innerhalb von weiteren 49 h nicht mehr erkennbar (dünnschichtchrom.) veränderte. Bei den anderen Versuchen blieb die γ-LC-Konzentration auch nach 55 bis 63-stündigem Erhitzen gering gegenüber der an ß-LC. Hauptprodukt des Versuchs mit Isopropylat war Dihydro-ß-lumicolchicin, das offenbar durch MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY-Reduktion des ß-Lumicolchicins entstanden war.

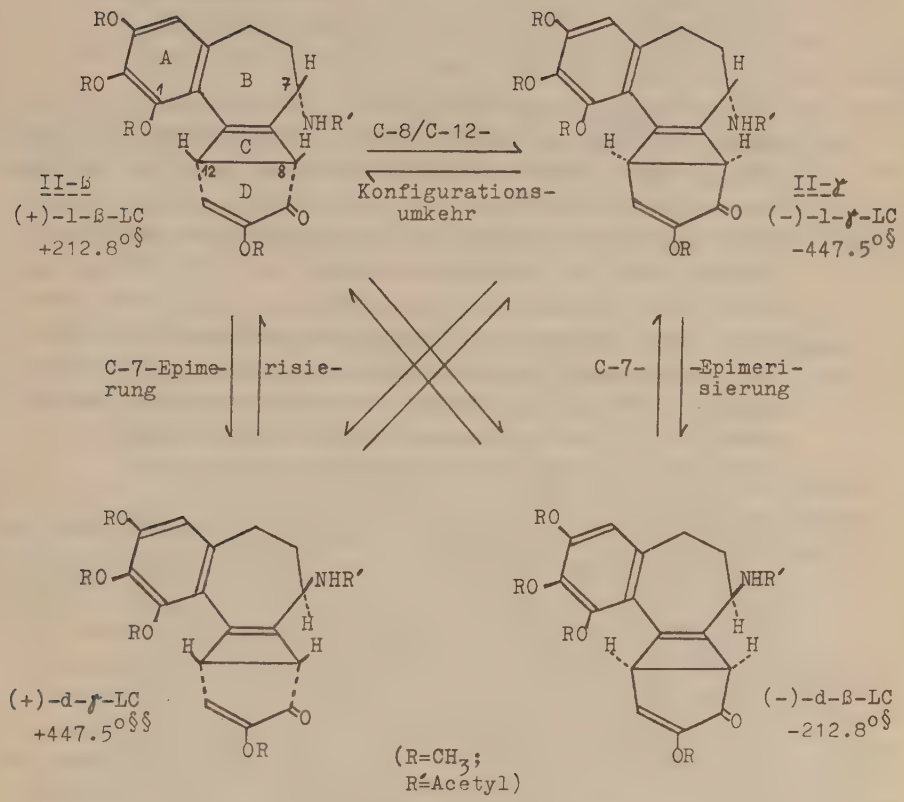
(E 1.4.2.1) Ebenso wie ß-LC ließ sich auch γ-Lumicolchicin durch Erhitzen in methanolischer Kalilauge in ein Gemisch etwa gleicher Mengen ß- und γ-LC überführen, deren Verhältnis sich auch bei langer Reaktionszeit (bis 270 h) nicht mehr veränderte.

Es handelt sich also bei der von GARDNER gefundenen alkalischen Isomerisierung des ß-Lumicolchicins nicht um eine einseitige Umlagerung, sondern um die alkali-katalysierte Einstellung eines Gleichgewichts der beiden Isomeren, das auch von γ-LC ausgehend erreicht werden kann. Die Strukturen II-γ′ und II-γ″ (vgl. S.33) für das γ-Lumicolchicin können daher zugunsten der zu ß-LC stereoisomeren Struktur II-γ (vgl. S.6) ausgeschlossen werden.

Da aber die Rotation des aus ß-LC entstehenden γ-LC ebensowenig bekannt ist wie die des aus γ-LC gebildeten ß-LC, lassen die obigen Befunde verschiedene Deutungen des Reaktionsverlaufs zu: Die Konfigurationsumkehr an C-8 und C-12* des natürlichen, positiv drehenden (+)-l-ß-Lumicolchicins (II-ß) sollte das natürliche (-)-l-γ-LC (II-γ) liefern. Eine Epimerisierung am C-7 müßte dagegen zum Enantiomeren von II-γ, dem bisher nicht beschriebenen (+)-d-γ-LC führen. Analog könnte II-γ entweder unter C-7-Epimerisierung in das unbekannte (-)-d-ß-LC oder unter Konfigurationswechsel an der C/D-Ringverknüpfung in (+)-l-ß-LC (II-ß) übergehen. Schließlich könnte neben diesen Reaktionen (vgl. Reaktionsschema S.45) auch vollständige Racemisierung (Konfigurationsumkehr sowohl an C-7 wie an C-8/C-12) von II-ß bzw. II-γ eintreten, so daß Antipodengemische von (+)-l- und (-)-d-ß-LC bzw. von (+)-d- und (-)-l-γ-LC entstünden.

---

* Voraussetzung der folgenden Überlegungen ist, daß die Ringe C und D in ß- und γ-LC nicht trans-verknüpft sind.



Da die Drehwerte der enantiomeren ß-Lumicolchicine sich numerisch stark von denen der γ-Lumicolchicine unterscheiden, sollten Argumente zugunsten des einen oder anderen Mechanismus aus der polarimetrischen Verfolgung der Reaktion von ß- bzw. γ-LC mit Alkali zu erhalten sein. Unter der Voraussetzung, daß sich 1:1-Gleichgewichte einstellen, wären die folgenden Enddrehwerte ($[\alpha]_{578}$ in 2n KOH/Meth.) zu erwarten:

---

§ Spez. Drehwert bei 578 mμ, c=0.2 in 2n KOH-Methanol p.a.
§§ Theoretischer spez. Drehwert, wie § .

II-ß ⇌ II-γ:	-117°	(C-8/C-12-Konfig.-wechsel)
II-ß ⇌ (+)-d-γ-LC:	+330°	(C-7-Epimerisierung)
II-γ ⇌ (-)-d-ß-LC:	-330°	(C-7-Epimerisierung)
II-ß ⇌ (-)-d-ß-LC:	± 0°	(Racemisierung)
II-γ ⇌ (+)-d-γ-LC:	± 0°	(Racemisierung)

Ich verfolgte daher die Änderung der Rotation 0.2%iger Lösungen von ß- bzw. γ-Lumicolchicin in 2n KOH/Methanol während der Umlagerung bei 90-100°C. In beiden Fällen ging die Bildung von γ- bzw. ß-LC (dsc Analyse) unbekannter Konfiguration mit einer Verringerung der Anfangsdrehungen einher. Innerhalb von 163 h sank die Rotation von II-ß von $[\alpha]_{578}$ +212.8° auf 122°, die von II-γ von -447.5° auf -154°. Nach 212 h mußte ich den Versuch wegen der schwarzbraunen Färbung der Lösungen abbrechen, ohne daß konstante Enddrehwerte erreicht waren. Beide Lösungen enthielten schätzungsweise gleich viel ß- und γ-LC neben dünnschichtchromatographisch nicht definierbaren braunen Zersetzungsprodukten.

(E 14215)
(E 14222)

Da weder das Ausmaß der vermutlich mit Verlust an optisch aktiver Substanz verbundenen Zersetzung abgeschätzt noch die Racemisierung von ß- bzw. γ-LC ausgeschlossen werden kann, läßt dieses Versuchsergebnis noch keinen Rückschluß auf den Reaktionsmechanismus der alkalischen Isomerisierung zu. Es schließt nicht einmal die Umwandlung von II-ß in das C-7-epimere (+)-d-γ-LC, die mit einem Anstieg der positiven Drehung verbunden sein müßte, mit Sicherheit aus. Besser interpretierbare Ergebnisse wären erst zu erwarten, wenn es gelänge, die unerwünschte Zersetzung und Braunfärbung der Lösungen zu unterdrücken und die Reaktion bis zur Einstellung eines Gleichgewichtsgemisches fortzuführen.

T 1.4.3 Umsetzungen des α-Lumicolchicins

Das mit den α,ß-ungesättigten Ketonen ß- und γ-Lumicolchicin isomere α-Lumicolchicin* ist seinem IR-Spektrum (vgl. T 9.1) zufolge ebenfalls ein Keton, jedoch mißlangen alle

---

* Alle in diesem Kapitel angegebenen molaren Mengenverhältnisse beziehen sich auf ein theoretisches Molgewicht von 399.4 für das α-LC ($C_{22}H_{25}NO_6$). Vgl. T 1.5.

(E 1.43.1) Versuche, es mit Hydroxylaminhydrochlorid*, Phenylhydrazin, 2.4-Dinitro- oder p-Nitrophenylhydrazin zu Carbonyl-Derivaten umzusetzen.

α-Lumicolchicin erwies sich als stabil gegenüber 1n HCl und Natriummethylat-Lösung bei 100°C. Das Auftreten geringer Mengen ß- und γ-LC bei letzterem Versuch erklärt sich aus

(E 1.43.2) der Reaktionsfolge α-LC $\xrightarrow{\Delta}$ ß-LC $\underset{}{\overset{NaOR}{\rightleftharpoons}}$ γ-LC. In Gegenwart katalytischer Mengen verschiedener Säuren (p-Toluolsulfonsäure, $HClO_4$, Eisessig) in Chloroform bei Zimmertemperatur bildete α-LC kein dünnschichtchromatographisch erfaßbares Umwandlungsprodukt.

Wie schon GREWE [26] feststellte, läßt sich α-LC bei Normaldruck nicht katalytisch hydrieren. Es nahm weder in

(E 1.43.3) Dioxan/PtO_2, Eisessig/PtO_2 oder Eisessig/HCl/PtO_2 noch in Dioxan/Pd/$BaSO_4$ Wasserstoff auf, sondern blieb unter den Versuchsbedingungen unverändert.

Dagegen ließ es sich - ebenso wie die beiden anderen Lumicolchicine - mit einem molaren Überschuß Natriumboranat in Äthanol-Wasser, Chloroform-Äthanol-Wasser oder Tetra-

(E 1.43.4.1) hydrofuran bei 20° ohne Nebenprodukte zu bilden mit 94% d.Th. Reinausbeute zu einer neuen Verbindung vom Fp. 284°(Z.) reduzieren, deren IR-Spektrum außer der Amidbande keine Carbonylabsorption mehr zeigte. Wegen seiner Elementarzusammensetzung, $C_{22}H_{27}NO_6$, bezeichne ich dieses Produkt in Analogie zum Dihydro-ß-LC als"Dihydro-α-lumicolchicin" (Dihydro-α-LC). Die Reduktion von α-LC in Dimethylformamid-Wasser ergab ein unscharf schmelzendes Gemisch aus Ausgangsmaterial und Dihydro-α-LC, obwohl auch hier ein Überschuß Boranat eingesetzt wurde. Bei Versuchen, α-Lumicolchicin mit

(E 1.43.4.2) einem molaren Unterschuß an $NaBH_4$ zu reduzieren, erhielt ich stets nur unverändertes Ausgangsmaterial zurück (vgl.T 1.6).

Die Oxydation von Dihydro-α-LC mit überschüssigem Chrom-

(E 1.43.4.3) säure-Pyridin-Komplex lieferte α-Lumicolchicin zurück. Bei der Oxydation mit unterschüssigem CrO_3 in Aceton-H_2SO_4 er-

---

* Infolge teilweiser thermischer Isomerisierung des α-LC zu ß-LC (vgl.T 1.3.3) isolierte ich bei diesem Versuch neben unverändertem α-LC mit 8% d.Th. das Monoxim des ß-LC vom Fp. 254° (vgl. Tabelle T 1-6, S. 38).

(E 14344) hielt ich ein Gemisch aus unverändertem Dihydro-α-LC (>80% d.Einw.), α-LC und einer unbekannten Substanz (vgl. T 1.6).

30stündiges Schütteln von Dihydro-α-LC in einer Suspension von aktivem Braunstein in $CHCl_3$ oder Benzol bei Zimmer-
(E 14343) temperatur führte zu einem teilweise zersetzten Gemisch aus α-LC und Ausgangsmaterial. Die Oxydierbarkeit mit MnO_2 in inerten organischen Lösungsmitteln ist spezifisch für Alkohole, die in α-Stellung eine Doppelbindung (Lit.zit. in Kap. T 8) oder einen Cyclopropan-Ring [77] tragen. Es wurde nicht geprüft, ob die Verlängerung der Reaktionszeit zur Vervollständigung des Umsatzes geführt hätte.

Dihydro-α-LC ließ sich bei 20° mit Acetanhydrid in Ge-
(E 14345) genwart von $HClO_4$ (20 min. Reaktionszeit), Pyridin (14 Tage) oder Natriumacetat in ein bei 170-75° schmelzendes Acetat, $C_{24}H_{29}NO_7$, überführen.

Während die Enolmethyläther-Gruppe des Dihydro-ß-lumi-
colchicins im sauren Milieu sehr rasch hydrolysiert (vgl.
(E 14348) T 1.4.1), blieb Dihydro-α-LC in siedender 1n HCl, 1n HCl-KJ und in Eisessig-$HBr_{conc.}$ bei 20° unverändert. Dieses Verhalten ist charakteristisch für gesättigte Äther.

Ebenso wie α-LC entfärbte auch Dihydro-α-LC Brom in Chlo-
(E 14349) roform, ließ sich aber nicht katalytisch hydrieren.

Sowohl α- wie Dihydro-α-LC reagierten jedoch mit Phthalo-
(E 1435) monopersäure unter Aufnahme von etwa einem Atom Sauerstoff pro Mol. Beide Verbindungen enthalten demnach eine nicht hydrierbare Doppelbindung.

Die Persäuretitration (in $CHCl_3$) ergab schlecht reproduzierbare Werte. Die Reaktion war mit der Aufnahme von einem Atom O noch nicht beendet, sondern schritt mit verringerter Geschwindigkeit fort (Tab. T 1-7). Dihydro-α-LC reagierte deutlich schneller als α-LC.

Da Vergleichstitrationen des Cholesterins gut reproduzierbare Ergebnisse lieferten, können die Streuung der Werte und das langsame Weiterlaufen der Sauerstoffaufnahme bei α- und Dihydro-α-LC nicht methodisch begründet sein.

Auch GREWE [26] berichtete, der Persäureverbrauch von Tetrahydro-ß- und -γ-LC sei bei längerer Reaktionszeit über 1 Mol hinausgegangen. Nach BURSIAN [27] verbrauchen Colchicin und Colchicein weniger als 1 Mol Persäure (s.Tab.).

Tabelle T 1-7

Persäuretitrationen in $CHCl_3$ (Verbrauch in Atomen O pro Mol)

Reaktionszeit (h)	α-LC	Dihydro-α-LC	Cholesterin	Colchicin [27]	Colchicein [27]
2	≈ 0.4				
4	≈ 0.5	≈1.2	1.15		
5	≈ 0.7				
7	≈ 0.9				
17		≈1.5	1.14		
19	≈ 0.7				
≈22	≈1	≈1.5	≈1.15		
≈26	≈1				
81	≈1.6				
120	≈1.7				0.7
163				0.4	

FERNHOLZ [78] fand, daß Colchicin, Colchicein und N-Acetylcolchinol sowie dessen Methyläther (Ring C 6gliedrig und aromatisch) in Benzol sogar 5 bis 8 Atome Sauerstoff aufnahmen, obwohl sie keine Äthylengruppen enthalten, und führte dies auf eine Oxydation des aromatischen Ringes A zurück.

(E 14346) Die Belichtung von Dihydro-α-LC in Lösung unter spektroskopischer oder polarimetrischer Kontrolle ergab keinen Anhaltspunkt für eine photochemische Reaktion.

(E 14347) In siedender Xylol-Lösung (130°) blieb Dihydro-α-LC 23 h unverändert. Durch 10stündiges Erhitzen einer Lösung von Dihydro-α-LC in Aliphatin auf 193° unter Argon und Lichtausschluß erhielt ich jedoch ein Produkt, das zwar nach IR- und UV-Spektrum, Elementaranalyse und Dünnschichtchromatogramm mit dem Ausgangsmaterial identisch war, aber schon bei 170-79° schmolz. Dieses Produkt ergab mit Dihydro-ß-LC (Fp.196°), nicht aber mit dem bei 284° schmelzenden Dihydro-α-LC eine Schmelzpunktsdepression. Es zeigte jedoch keine optische Drehung; seine Identität, insbesondere, ob es ein durch Racemisierung entstandenes dl-Dihydro-α-LC darstellt, ist daher noch zweifelhaft.

Im Gegensatz zu α-LC ist festes Dihydro-α-LC unterhalb seines Schmelzpunkts (284°) thermisch stabil. Es ließ sich bei 260-290°/10^{-5}Torr unter nur geringfügiger Zersetzung sublimieren und blieb beim 10stündigen Erhitzen auf 180° im

Bombenrohr unverändert. Beim Erhitzen festen Dihydro-α-lumicolchicins über seinen Schmelzpunkt während weniger Sekunden entstanden außer vier unbekannten Verbindungen auch Dihydro-ß-lumicolchicin und ß-Lumicolchicin. Der Nachweis dieser Stoffe beruht auf Mischchromatogrammen in verschiedenen Fließmittelsystemen.

Während sich die Isomerisierung von α- in ß-LC bereits oberhalb etwa 100°C und quantitativ vollzieht, erfordert die analoge Umwandlung von Dihydro-α- in Dihydro-ß-LC also wesentlich höhere Temperaturen und ist mit der Bildung von Nebenprodukten verbunden. Hieraus geht hervor, daß die Reduktion der Carbonyl-Gruppe des α-Lumicolchicins eine wesentliche Stabilisierung des Kohlenstoffgerüsts zur Folge hat.

T 1.5 Zur Konstitution des α-Lumicolchicins als X

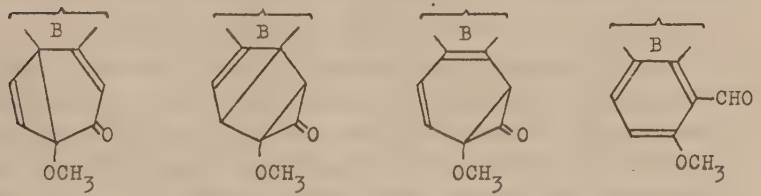
Molekulargewichtsbestimmungen

Aus dem IR-Spektrum des α-Lumicolchicins (vgl. T 9.1), aus der Gruppenanalyse (4 OCH_3, 1 $COCH_3$) und aus seiner photochemisch oder thermisch quantitativ umkehrbaren Bildung aus ß-Lumicolchicin geht hervor, daß es sich in bezug auf die Ringe A und B nicht vom Colchicin und den beiden anderen Lumicolchicinen unterscheidet und optisch ebenfalls der l-Reihe angehört. Aus Colchicin oder γ-LC entsteht α-Lumicolchicin nicht. Es muß daher Produkt einer photochemischen Umlagerung des C/D-Ringsystems im ß-Lumicolchicin sein und stereochemisch mit diesem in enger Beziehung stehen.

α-LC ist seinem IR-Spektrum zufolge ein nicht-konjugiertes Keton. Die Absorption einer C=O-konjugierten Doppelbindung, die in den Spektren von ß- und γ-LC, Lumicolchicein B und Lumidemecolcin zwischen 1608 und 1620 cm^{-1} auftritt, fehlt im Spektrum des α-Lumicolchicins. Seine C=O-Bande liegt bei 1733 (in Chlf.) bzw. 1740 cm^{-1} (in KBr), also im Absorptionsbereich von 5-Ringketonen oder cyclopropan-konjugierten 4-Ringketonen und 21 bzw. 10 cm^{-1} höherfrequent als die des ungesättigten 5-Ringketons ß-Lumicolchicin.

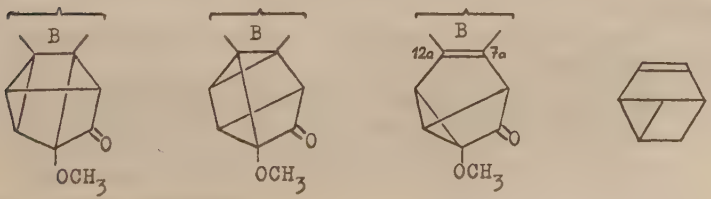
In chemischer Hinsicht unterscheidet sich α-LC von den beiden anderen Lumicolchicinen besonders dadurch, daß es keine katalytisch hydrierbare Doppelbindung besitzt und daß sein Reduktionsprodukt, das ebenfalls nicht hydrierbare Dihydro-α-LC, nicht wie Dihydro-ß- und -γ-LC hydrolysierbar ist. Die vierte, nicht-aromatische Methoxyl-Gruppe des α-Lumicolchicins kann demnach nicht an eine Doppelbindung gebunden sein.

Teilstruktur-Formeln wie a, b und c für das α-LC sind mit den genannten Befunden nicht zu vereinbaren, weil sie niedrig substituierte Doppelbindungen oder konjugierte C=O-Gruppen enthalten. Einer Formulierung mit aromatischem Ring C wie d [50] widersprechen vor allem die thermische Labilität und die Spektren des α-Lumicolchicins.



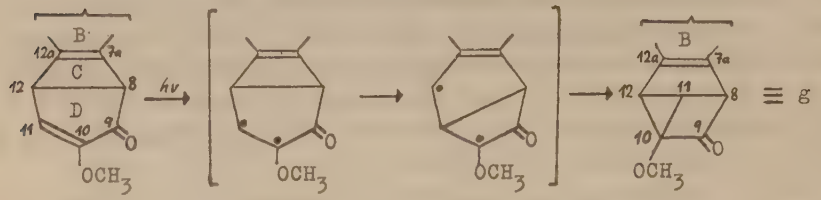
a b c d

Da α- und Dihydro-α-LC, obwohl nicht hydrierbar, Bromlösung entfärben und ebenso wie Tetrahydro-ß-LC mit Persäure unter Aufnahme von einem Atom O reagieren, besitzen sie offenbar eine hochsubstituierte Doppelbindung. Die Ähnlichkeit der UV-Spektren (vgl. Tab. A-2) von Dihydro-α-, Dihydro-ß- und Tetrahydro-ß-LC bestätigt die Annahme, daß es sich dabei um die tetrasubstituierte 7a.(12a)-Doppelbindung handelt. Somit scheiden auch die Käfig-Strukturen e und f für das α-LC aus, nicht aber die Teilstruktur g. Die in X (S.15) enthalte-



e f g XIII

ne Teilstruktur g könnte auf folgendem Wege aus ß-Lumicolchicin (II-ß) entstehen*:



(II-ß) (X)

Das der Partialstruktur g zugrundeliegende Tricyclo-[4.1.0.0^{3,7}]heptan, von A.S.DREIDING** kurz als "Trisequan" bezeichnet, ist inzwischen von MOORE und Mitarb. [79] durch Behandlung von 7.7.-Dibrom-bicyclo[4.1.0]heptan mit Lithiummethyl dargestellt worden. Kürzlich wurde auch Tricyclo-[4.1.0.0^{3,7}]hepten-(4) (XIII) beschrieben [80,81].

Die Diskussion der Struktur g bzw. X für das α-Lumicolchicin ist natürlich nur zulässig, wenn dieses ein monomeres Isomeres des ß-Lumicolchicins darstellt und nicht dessen Dimerisationsprodukt. Hinweise auf eine dimere Natur*** des α-Lumicolchicins bilden seine Schwerlöslichkeit in den meisten organischen Solvenzien (außer $CHCl_3$ und Dimethylsulfoxyd) sowie der Befund, daß es in guter Ausbeute nur durch Bestrahlung relativ konzentrierter Colchicin- oder ß-LC-Lösungen zugänglich ist.

Besondere Bedeutung kam deshalb der Bestimmung des Molekulargewichts von α-Lumicolchicin zu. Wegen dessen Schwerlöslichkeit war von den bekannten kryoskopischen Methoden nur die nach SCHWYZER [82] in Dimethylsulfoxyd (DMSO; Fp. 18.5°C [75]) verwendbar****. Das Ergebnis dieser Messungen zeigt die Tabelle T 1-8: α-LC und Dihydro-α-LC lieferten ebenso wie Colchicin, ß- und γ-LC gut reproduzierbare einfache Molekular-

---

* "bond switching reaction" - weitere Beispiele solcher Reaktionen s. [55], [63]

** Private Mitteilung an Herrn Prof. Schenck.

*** Vgl. die eingehendere Diskussion im folgenden Kapitel Die Camphermethode nach RAST war wegen der dafür erforderlichen Temperatur von über 150°, bei der sich das α-LC bereits in ß-LC umwandelt, nicht brauchbar.

Tabelle T 1-8

Kryoskopische Molekulargewichtsbestimmungen

Substanz	Solvens	Konzentration (Mol/1000g)	Molgewicht ber.	Molgewicht gef.
Colchicin	DMSO	$2\text{-}3\times10^{-2}$	399.4	383
Colchicein	-"-	1.1×10^{-2}	385.4	234
Colchicerin	-"-	1.2×10^{-2}	"770.9"	351
ß-Lumicolchicin	-"-	$2\text{-}3\times10^{-2}$	399.4	402
Dihydro-ß-lumicolchicin	-"-	1.5×10^{-2}	401.4	364
γ-Lumicolchicin	-"-	$2\text{-}3\times10^{-2}$	399.4	411
Oxy-ß-lumicolchicin*	-"-	-"-	415.4	412
Lumicolchicein A**	-"-	-"-	$(385.4)_x$	411
α-Lumicolchicin	-"-	-"-	$(399.4)_x$	403;405
Dihydro-α-lumicolchicin	-"-	-"-	$(401.4)_x$	399;416
-"-	-"-	1.1×10^{-2}	-"-	259
-"-	-"-	2.6×10^{-3}	-"-	217
α-Lumicolchicin	Phenol	2.5×10^{-1}	$(399.4)_x$	221
-"-	-"-	2.3×10^{-2}	-"-	266
Dihydro-α-lumicolchicin	-"-	2.5×10^{-1}	$(401.4)_x$	282
-"-	-"-	1.7×10^{-2}	-"-	316
α-Lumicolchicin	Naphthalin	1.6×10^{-1}	$(399.4)_x$	476
-"-	-"-	3.2×10^{-1}	-"-	385
Colchicin	Campher	$2\text{-}3\times10^{-1}$	399.4	414
Colchicein	-"-	-"-	385.4	382;430
Colchicerin	-"-	-"-	"770.9"	372;378
ß-Lumicolchicin	-"-	-"-	399.4	396
Dihydro-ß-lumicolchicin	-"-	-"-	401.4	416
Desmethyldihydro-ß-LC	-"-	-"-	387.4	341;413
Lumicolchicein B** ***	-"-	-"-	385.4	411
Lumidemecolcinacetat **	-"-	-"-	413.5	456
Lumicolchicein B-Dioxim	-"-	-"-	415.4	421
Lumicolchicein A**	-"-	-"-	385.4	540bis765
Dihydro-α-lumicolchicin	-"-	-"-	$(401.4)_x$	562bis808
Dihydro-α-LC-acetat	-"-	-"-	443.5	576
Colchicin	Benzol	2.4×10^{-2}	399.4	478
Colchicerin	-"-	1.1×10^{-2}	"770.9"	478

Tabelle T 1-9

Ebullioskopische Molekulargewichtsbestimmungen

Substanz	Solvens	Konzentration (Mol/1000 ml)	Molgewicht ber.	Molgewicht gef.
Colchicin	$CHCl_3$	$2\text{-}4\times10^{-2}$	399.4	710
Colchicein	-"-	-"-	385.4	338
ß-Lumicolchicin	-"-	-"-	399.4	363;385
Dihydro-ß-lumicolchicin	-"-	-"-	401.4	410
α-Lumicolchicin	-"-	-"-	$(399.4)_x$	(450;792)***
Dihydro-α-lumicolchicin	-"-	-"-	$(401.4)_x$	(612;835)**

* Vgl. Kap. T 8

** Vgl. Kap. T 2

*** Vgl. Kap. T 4

**** Wegen starken Schäumens sehr schlechte Konstanz von Δt.

Tabelle T 1-10

Molekulargewichtsbestimmungen durch isotherme Destillation

(Gleichgewichtseinstellung bei 50°C; Azobenzol als Standard)

Substanz	Solvens	Konzentration im Gleichgewichtszustand (Mol/l)	Molgewicht	
			ber.	gef.
Colchicin	$CHCl_3$	$6x10^{-2}$	399.4	538±2
-"-	-"-	$9x10^{-3}$	-"-	347±3
Colchicein	-"-	$9x10^{-3}$	385.4	1188±30
ß-Lumicolchicin	-"-	$3x10^{-2}$	399.4	390±4
-"-	-"-	$8x10^{-2}$	-"-	379±14
γ-Lumicolchicin	-"-	$6x10^{-2}$	-"-	427±7
Oxy-ß-lumicolchicin	-"-	$6x10^{-2}$	415.4	417±8
Lumicolchicein B	-"-	$8x10^{-2}$	385.4	378±2
Lumicolchicein A	-"-	$7x10^{-2}$	$(385.4)_x$	1262±30
Dihydro-α-lumicolchicin	-"-	$6x10^{-2}$	$(401.4)_x$	762±5
-"-	Aceton	$2x10^{-2}$	-"-	816±3
-"-	Methanol	$2x10^{-2}$	-"-	708±1

gewichte. In unserer vorläufigen Publikation über die Photoisomerisierung der Lumicolchicine diskutierten wir daher für das α-LC die monomere Struktur X [36].

DMSO-Lösungen des α-Lumicolchicins unterscheiden sich uv- und ir-spektroskopisch (vgl. T 9.1, Tab.T 9-2), dünnschichtchromatographisch und polarimetrisch (E 1.3323) eindeutig von solchen des ß-Lumicolchicins. Bei Zimmertemperatur und Lichtausschluß bleiben sie nach DSC und Drehwert mindestens 8 Tage unverändert, und die gelöste Substanz kann auf schonende Weise durch Extraktion mit $CHCl_3$ nach Zusatz von Wasser zurückgewonnen werden. Nach allen in die Tabelle T 1-8 aufgenommenen Molgewichtsbestimmungen wurde auf diese Art die Unversehrtheit des α- bzw. Dihydro-α-lumicolchicins nachgewiesen. Es ist daher ausgeschlossen, daß ein evtl. vorliegendes Dimeres von ß- bzw. Dihydro-ß-LC unter den Versuchsbedingungen in DMSO zu ß- bzw. Dihydro-ß-LC dissoziieren und so zu niedrige Molgewichte vortäuschen konnte.

Die photochemische bzw. thermische Isomerisierung von α- in ß-Lumicolchicin verläuft in DMSO gleichartig wie in weniger polaren Medien wie Alkoholen bzw. Xylol oder Dioxan (vgl. E 1.2312 bzw. E 1.3323). Meßergebnisse an Lösungen, die infolge Lichteinwirkung bereits Spuren von Umwandlungsprodukt (ß- aus α-LC) enthielten (dsc Analyse, Polarimetrie), wurden nicht in die Tabelle aufgenommen.

Die kryoskopischen Messungen in DMSO wurden mit einer kryoskopischen Konstante (E_K) von 4.23°C ausgewertet, die

an ca. 10^{-2}molaren Lösungen von Eichsubstanzen experimentell bestimmt worden war. SCHWYZER [82] verwendete einen E_K-Wert von 4.99°. Die DMSO-Methode hat sich inzwischen über Jahre in unserem Arbeitskreis bewährt und hat stets zuverlässige Resultate geliefert.

Nach Untersuchungen von PREUGSCHAT [83] steigt E_K(DMSO) für Stoffe wie Benzophenon, Azobenzol, Campher, Naphthalin und Benzol, die normalerweise nicht zu Assoziation oder Dissoziation neigen, mit zunehmender Verdünnung von 4.38° (für Benzophenon) bei $1.3x10^{-1}$Mol/l auf 7.55° bei $2x10^{-3}$Mol/l und läßt sich für unendliche Verdünnung auf ca. 8.5° extrapolieren. Aus der Schmelzwärme des DMSO (19.9cal/g) errechnet sich E_K zu 8.4°C.

Daraus geht hervor, daß DMSO trotz seines polaren Charakters die Bildung von Assoziaten gestattet. Der Assoziationsgrad der genannten Stoffe steigt von 1 bei unendlicher Verdünnung mit der Konzentration rasch auf etwa 2 bei $5x10^{-2}$ Mol/l, danach nur noch geringfügig. Die Größe des anzuwendenden E_K-Wertes richtet sich also nach der jeweils vorliegenden Konzentration. Mit dem für unendliche Verdünnung geltenden Wert von 8.4° würden die in $2-3x10^{-2}$molarer Lösung gefundenen Δt-Werte rund das Doppelte der in Tab. T 1-8 angegebenen Molgewichte liefern; das aber nicht nur für α- bzw. Dihydro-α-LC, sondern auch für das sicherlich monomere (vgl. Tab. T 1-9 und -10) ß-Lumicolchicin.

In Übereinstimmung mit den Befunden PREUGSCHATs [83] ergaben die kryoskopischen Messungen in DMSO mit steigender Verdünnung ($1.1x10^{-2}$und $2.6x10^{-3}$Mol/1000g) fallende Molgewichte für Dihydro-α-LC (Zeilen 7,8 in Tab. T 1-8). Setzt man jedoch mit PREUGSCHAT der niedrigeren Konzentration entsprechend höhere E_K-Werte ein (6.6 bzw. 7.8 statt 4.23°), so erhält man auch hier Molgewichte um 400, wie sie sich bei höherer Konzentration mit E_K=4.23° ergaben.

Auch in Phenol (Fp.41°) und Naphthalin (Fp.80°) ergab die kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung einfache Werte für α- und Dihydro-α-LC. Der dsc Analyse zufolge blieben die Substanzen auch hier unter den Versuchsbedingungen unverändert. In Campher nach RAST konnte nur das Molgewicht des bei der Versuchstemperatur von etwa 170° noch stabilen Dihydro-α-lumicolchicins bestimmt werden. Die Ergebnisse (vgl. E 1.43.1.1; Mittelwert aus 8 Bestimmungen: 660) schwanken zwischen dem 1.4- und 2fachen des einfachen Wertes, möglicherweise infolge von Assoziation der in relativ hoher Konzentration (10^{-1}molar) in der Schmelze gelösten Substanz. Dihydro-α-lumicolchicin-acetat ergab mit 576 das 1.3fache des berechneten einfachen Molgewichts. Unter gleichen Bedingungen ergab Dihydro-ß-LC jedoch einen einfachen Wert von 416.

Ich versuchte ferner, auch ebullioskopische Molgewichtsbestimmungen an α- und Dihydro-α-LC durchzuführen. Beide Stoffe blieben zwar unter den Versuchsbedingungen in $CHCl_3$ (Kp.61°) unverändert (DSC; Rotation), zuverlässige Werte waren jedoch wegen des hartnäckigen Schäumens der siedenden Lösungen nicht zu erhalten (Tabelle T 1-9). Die eingesetzten Präparate waren wasserfrei und analysenrein, das $CHCl_3$ war bis auf etwa 0.01%von Äthanolbeimengungen befreit worden. Überraschenderweise lieferten ß- und Dihydro-ß-LC jedoch reproduzierbare monomere Werte, ohne zu schäumen.

Weitere Molgewichtsbestimmungen führte ich nach der Methode der isothermen Destillation aus, die erstmals von SIGNER (zit.in [84]) angewendet wurde.

Zahlreiche und teilweise enttäuschende Versuche mit in der Literatur beschriebenen Glasapparaturen [85,86,87] zur Molgewichtsbestimmung nach SIGNER führten zur Entwicklung eines modifizierten Gerätes* (Abb. T 1-8; Handhabung s.E 1.5),

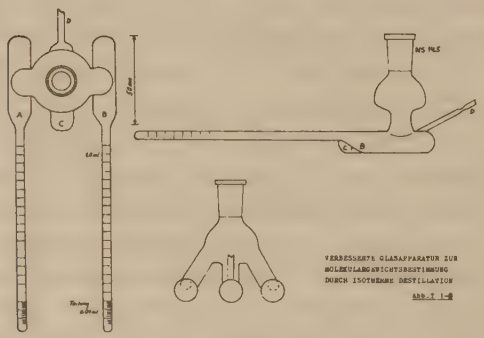


Abb. T 1-8

das sich vor allem in der Anordnung des mit reinem Solvens zu füllenden mittleren Gefäßes C vorteilhaft von den bekannten Konstruktionen unterscheidet. Gegenüber modernen, kommerziell erhältlichen Apparaten [88] besitzt es den Vorzug einfacherer Handhabung und geringerer Kosten. Das Gerät erlaubt bei geringem Substanzbedarf (2-40 mg) müheloses Einbringen der Substanzen (Pillen) und des Lösungsmittels in A, B und C; nach dem Evakuieren durch D braucht nur eine Kapillare abgeschmolzen zu werden; es besitzt keinen Hahn und braucht nur bis zum Rand des Schliffstopfens in das Temperierbad getaucht zu werden (schwach gefettete oder

* Die Anfertigung verdanke ich Herrn H. Wagener

teflonierte Schliffe bleiben unter heißem Wasser nur kurze Zeit dicht); nach dem Anblasen einer neuen Kapillare ist das leicht zu reinigende Gerät wieder gebrauchsfertig; für lichtempfindliche Substanzen kann es aus Braunglas gefertigt werden. Wegen des höheren Dampfdrucks des reinen Lösungsmittels in C wird der isopiestische Punkt rascher erreicht, als wenn sich nur die Lösungen der zu messenden und der Standardsubstanz in A und B gegenüberstünden; gegenüber dem Gerät nach CHILDS [85], das das gleiche Prinzip benutzt, hat das hier abgebildete jedoch wesentlich kürzere Destillationswege und gewährleistet daher bessere Isothermie der drei Gefäße.

Wie die Tabelle T 1-10 zeigt, erhielt ich nach dieser Methode doppelte Molgewichte für das Dihydro-α-LC, aber einfache für ß- und γ-LC. α-LC konnte wegen seiner thermischen Labilität bei den Versuchsbedingungen (mehrere Tage bei 50°) nicht gemessen werden. In die Tabelle wurden wieder nur Meßergebnisse von solchen Lösungen aufgenommen, die nach Beendigung des Versuchs nach Drehwert und DSC frei von Zersetzungsprodukten waren.

Der vorliegende Fall, daß sich die gleiche Substanz je nach Art der angewendeten Meßmethode wie ein Monomeres oder wie ein Dimeres verhält, ist nicht ohne Beispiele in der Literatur.

ZEISEL [89] fand für das Colchicin kryoskopisch in Wasser oder Äthylenbromid annähernd dimere, in Eisessig monomere, ebullioskopisch jedoch sowohl in Äthylenbromid wie in Eisessig nur monomere Werte. Colchicein verhielt sich ähnlich. Diese Beobachtungen lassen sich zwanglos auf Assoziation zurückführen. (Vgl. Colchicin und Colchicein in Tab. T 1-8, -9, -10)

Gerade umgekehrt wirkt sich dagegen eine von F. KLAGES (zit. in [84]) untersuchte Molgewichtsanomalie aus, die offensichtlich auf der geometrischen Molekülstruktur beruht. Sie tritt auf bei polysaccharidähnlichen "Perlschnur-Molekeln" wie der "Trigallussäure" (α-Trimethyl-ß.γ-tetraacetyl-trigallussäure). Das wahre Molgewicht dieser Verbindung (684) wurde nur kryoskopisch in Bromoform oder tensimetrisch in $CHCl_3$ gefunden. Bei der Kryoskopie in Dioxan oder Eisessig und bei der Tensimetrie in Aceton beobachtete man dagegen eine scheinbare Dissoziation: die gefundenen Werte lagen etwa um die Hälfte niedriger als der theoretische Wert. Diese Erscheinungen traten auch bei hohen Verdünnungen auf. Ähnlich verhielten sich einige langkettige aliphatische Kohlenwasserstoffe und Ketone [90].

Im Falle des Dihydro-α-lumicolchicins dürfte jedoch eine Erklärung der Diskrepanzen bei der Molgewichtsbestimmung schwieriger sein. Die sowohl im polaren Methanol (ε_{20} 33.6) oder Aceton (ε_{25} 20.7) wie im unpolaren Chloroform (ε_{25} 4.8) nach der SIGNER-Methode gefundenen doppelten Molgewichte für Dihydro-α-LC scheinen mir nur schwer durch eine Assoziation monomerer Moleküle des Typs X interpretierbar zu sein.

Molekülassoziate treten vorzugsweise in unpolaren Medien auf und werden durch polare Solvenzien gespalten. Sollte Dihydro-α-LC ein höhermolekulares Assoziat darstellen, so wäre zu erwarten, daß es bereits in Methanol oder Aceton, nicht erst in Dimethylsulfoxyd (ε_{20} 48.9 [75]) entassoziierte. Die Struktur X für das α-LC bietet jedoch keinen Anhaltspunkt für wesentlich stärkere Assoziationsneigung als die Struktur II für die anderen, stets einfache Molgewichte zeigenden, Lumicolchicine.

In diesem Zusammenhang dürfte ein Hinweis auf das Colchicerin, die Molekülverbindung aus je einem Mol Colchicin und Demecolcin (Lit.zit. in T 4), interessant sein. Colchicerin wurde anfangs für einheitlich gehalten; sein Schmelzpunkt liegt nämlich höher als die Schmelzpunkte von Colchicin und Demecolcin, und sein kryoskopisch in Benzol bestimmtes Molgewicht (gef. 786 [91]) entspricht der Bruttoformel $C_{43}H_{50}N_2O_{11}$ (Colchicin+Demecolcin). Colchicerin läßt sich jedoch säulen- oder dünnschichtchromatographisch (E 4.3) in seine Komponenten zerlegen.
Überraschenderweise stimmen die von mir gefundenen Molgewichte für das Colchicerin (vgl. Tab. T 1-8) nicht mit dem Literaturwert [91] überein. Die kryoskopisch in Campher, DMSO bzw. Benzol (ε_{20} 2.3) gemessenen Werte betragen nur das 0.5- bis 0.6fache des theoretischen Molgewichts von 770.9. Colchicerin wird demnach bereits durch das nur schwach polare Benzol aufgespalten.

Da mit den klassischen Verfahren keine eindeutigen Ergebnisse zu erzielen waren, zog ich die massenspektrometrische Analyse zur Molekulargewichtsbestimmung heran, eine Methode, die vom Verhalten der Moleküle in Lösung unabhängig und auf Grund neuerer technischer Entwicklungen [92] auch auf kristalline, schwerflüchtige Verbindungen anwendbar ist. Aufgenommen wurden die Massenspektren von Dihydro-α-LC und von Dihydro-ß-LC als Vergleichssubstanz*. α-LC selbst konnte wegen

* Die Aufnahme der Massenspektren verdanke ich dem freundlichen Entgegenkommen der Herren Dr. Brunnée, Dr. Nickels und Dr. Wagner von der Firma Atlas Meß- und Analysentechnik GmbH in Bremen. Für Messung und Diskussion danke ich besonders Herrn Dr. G. Spiteller, Univ. Wien.
Die Massenspektren wurden mit einem Gerät vom Typ ATLAS CH4 bei 70eV Elektronenenergie gemessen. Die Substanz (<1mg) wurde bei 160-200° noch unter ihrem Schmelzpunkt direkt in der Festkörperionenquelle TO 4 aus einem Graphittiegelchen ionisiert; die Restsubstanz wurde unzersetzt zurückgewonnen.

DIHYDRO-α-LUMICOLCHICIN	DIHYDRO-β-LUMICOLCHICIN
299	299 ($M-CH_3CO$, $-CH_3CONH_2$)
300	300
301	301
	308
309	309
310	310
311	311
312 +	312 +
313 +	313
314	314
315	315
324 +	324 +
325	325
326 +	326 +
327 +	327
328 +	328
329	
330	
338	
339	
340 +	340 +
341	341
342 +	342 ($M-CH_3CONH_2$)
343 +	343
344 +	344
345	
350	
350.5	
351	
352	352
353	353
354	354
355 ++	355 ++
356 +	356 +
357	357
358 +	358 + ($M-CH_3CO$)
358.5	
	359
	360
366	
367	367
368 +	
369 +	369 ++ ($M-CH_3OH$)
370	370 ($M-CH_3O$)
371	371
371.5	
381	
382	382
383 ++	383 ++ ($M-H_2O$)
384 +	384 + ($M-OH$)
385	385
386	386
400	
401	401 + (Molekülspitze M)
402	402 (^{13}C-Isotopenspitze M+1)
591 •	
604 •	
620 •	
634	
635	
636 •	
652	
662 •	
678 •	
684 •	
693 •	
744	
745	
762 •	

TABELLE T 1-11

Massenspektren von Dihydro-α-lumicolchicin und Dihydro-β-lumicolchicin im Bereich m/e 300 bis 762

Spitzen geringerer Intensität als 1% bezogen auf den intensivsten Massenpeak bei 383 sind nur für das Dihydro-α-lumicolchicin oberhalb von m/e 402 angegeben.

\+ = Intensität $\geq$ 10% bez. auf 383 = 100%

++ = Intensität $\geq$ 50% bez. auf 383 = 100%

• = Schwerpunkt einer schwachen Spitzengruppe ($\leq$ 1% bez. auf 383 = 100%)

seiner Temperaturempfindlichkeit nicht gemessen werden.

Im Massenspektrum des Dihydro-ß-lumicolchicins (Molgew. ber.: 401.4) (Tabelle T 1-11) traten keine schwereren Ionen auf als das Molekularion M bei 401 und sein Isotopenpeak M+1. Aus dem Intensitätsverhältnis von M und M+1 ergab sich die Zahl der C-Atome des Dihydro-ß-LC zu 21.8 (ber.: 22).

Demgegenüber zeigte das Massenspektrum des Dihydro-α-lumicolchicins (Tab. T 1-11) unter anderen Spitzen bei m/e = 350.5, 358.5 und 372.5 ("doppelt geladene Spitzen"), die doppelt positiv geladenen (m/2e) Ionen der Massen 701 (entspr. 803 minus Acetyl, minus Acetamid), 717 (803 minus 2 Acetyl) und 743 entsprechen. Ferner traten zahlreiche Spitzen im Bereich zwischen m/e = 402 und 762 (Ende des Meßbereichs) auf, relativ intensive bei 744 (803 minus Acetamid) und 745.

In der Tabelle T 1-11 sind die in den Massenspektren von Dihydro-α- bzw. -ß-LC oberhalb von m/e = 300 erscheinenden Spitzen zusammengestellt; unterhalb dieser Massenzahl sind die Spektren wenig charakteristisch, da praktisch jede Massenzahl auftritt.

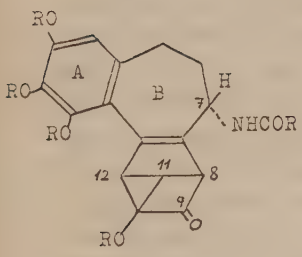
Die Tabelle zeigt, daß das Massenverteilungsmuster beider Substanzen nahezu gleichartig ist, wenn man vom Auftreten schwererer Ionen als m/e = 402 im Spektrum des Dihydro-α-LC absieht. Dihydro-α-LC zerfällt demnach in der Ionenquelle offenbar bevorzugt zu Dihydro-ß-LC (vgl. T 1.4.3,S.50). Hieraus kann geschlossen werden, daß Dihydro-α-LC ein Oligomeres des Dihydro-ß-lumicolchicins darstellt.

Stellt man nun das Ergebnis der Molgewichtsbestimmungen des Dihydro-α-LC nach der SIGNER-Methode in Rechnung, so ist es wahrscheinlich, daß Dihydro-α-LC nur ein D i meres des Dihydro-ß-LC darstellt; ein solches kann nun durch Betätigung entweder kovalenter Bindungen aus Dihydro-ß-LC oder aber assoziativer Wechselwirkungen aus dem von Formel X (S. 61) abzuleitenden Alkohol entstanden sein. Da Dihydro-α-LC die gleichen funktionellen Gruppen (OH, $NHCOCH_3$, OCH_3) besitzt wie das nach Molgewichtsbestimmungen und Massenspektrum eindeutig monomere Dihydro-ß-LC, hat die Annahme eines dimeren Assoziats von X (C-OH statt C=O) jedoch wenig Wahrscheinlichkeit. Um den experimentellen Befund zu erklären,

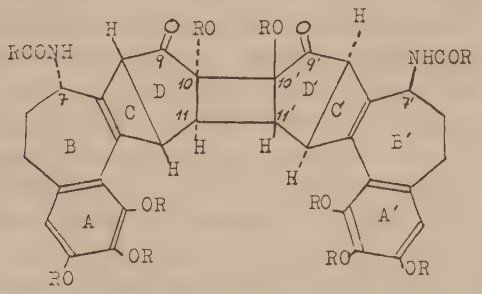
müßte ferner postuliert werden, daß dieses Assoziat selbst unter den im Massenspektrometer herrschenden Versuchsbedingungen (160-200°C, ca. 10^{-5}Torr) noch stabil bliebe*. Das Massenspektrum läßt sich daher einfacher im Sinne einer echten dimeren Struktur vom Molgewicht 803 für das Dihydro-α-LC interpretieren.

T 1.6 Zur Konstitution des α-Lumicolchicins als XI

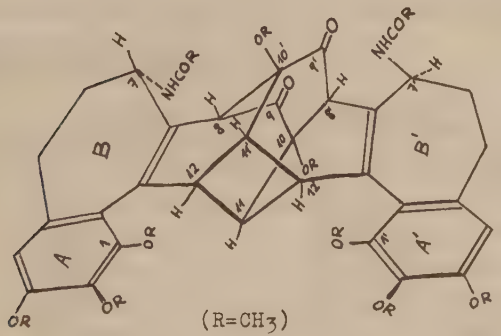
Die oben dargelegten chemischen Eigenschaften des α-Lumicolchicins sind außer mit der schon diskutierten Formel X [36] auch mit den dimeren Strukturen XI [68] und XIV** bzw.



X (R=CH_3)



XI



(R=CH_3)

XIV

---

* Einen Beitrag zur Lösung der Frage, ob derart stabile Assoziate existent sind, wird möglicherweise die massenspektroskopische Analyse des auf S.58 erwähnten Colchicerins liefern.

** Eine ähnliche Struktur wurde von A.S.Dreiding (persönliche Mitteilung an Prof. Schenck, März 1961) vorgeschlagen.

deren Stereoisomeren vereinbar. Wie im vorstehenden Kapitel gezeigt, gaben wir der monomeren Formulierung X den Vorzug, da wir zum Zeitpunkt unserer vorläufigen Publikation [36] keine Veranlassung hatten, an der Zuverlässigkeit der kryoskopischen Molgewichtsbestimmungsmethode in DMSO zu zweifeln. Bald darauf erschien eine kurze Mitteilung von CHAPMAN und SMITH [68], in der die Autoren dem α-Lumicolchicin die dimere trans-Kopf-Kopf-Struktur XI zuschrieben; die ausführliche Arbeit CHAPMANs [72] erschien erst im März 1963. Außer auf kernresonanzspektroskopische Messungen, die u.a. zu dem Postulat führten, die Konfiguration der Methoxyl-Gruppen am Cyclobutan-Ring sei derart, daß diese sich innerhalb einer Region diamagnetischer Abschirmung durch die Carbonylgruppen befänden, stützt sich die Beweisführung der amerikanischen Arbeitsgruppe auf folgende Befunde: Aus dem von uns [36] beschriebenen Dihydro-α-LC (="α-LC-Diol"[72]) wurde neben einem Diacetat, das mit meinem Dihydro-α-LC-acetat (vgl. T 1.4.3) identisch ist, auch ein Monoacetat (s.Tab. T 1-12) dargestellt. Die partielle Reduktion von α-LC bzw. die partielle Oxydation von Dihydro-α-LC ergaben einen Ketoalkohol(Tab. T 1-12). Dihydro-α-LC, dessen Di- und Monoacetat sowie das Acetat des Ketoalkohols ergaben nach RAST dimere Molgewichte, Dihydro-α-LC auch nach SIGNER. Das folgende Schema gibt einen Überblick über die von CHAPMAN [68,72] durchgeführten Umsetzungen des α- bzw. Dihydro-α-lumicolchicins:

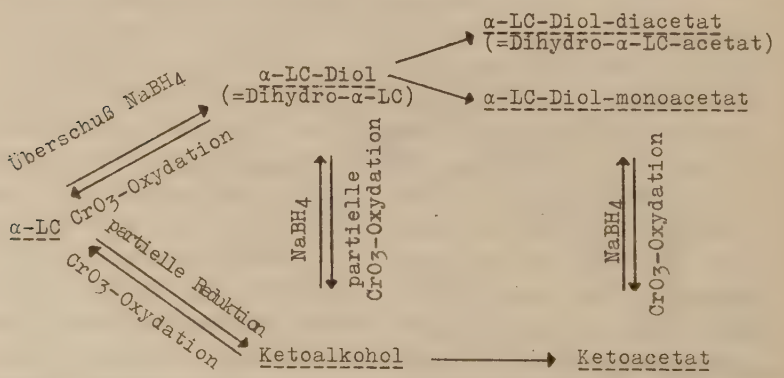


Tabelle T 1-12

Physikalische Daten des Dihydro-α-lumicolchicins und seiner Derivate

		diese Arbeit*; vgl.[36]	O.L.CHAPMAN [72]
Dihydro-α-LC (α-LC-Diol)	Fp. $[\alpha]_D$(Chlf.) UV-Maxima [$\tilde{\nu}$x10^3cm^{-1} (logε)] in Methanol	284°(Z.) ber.**: -213°(c=1) 36.1(4.33); Infl.46.5(4.35); 44.1(4.37)	284-86° -210°(c=2.2) 36.0(4.57); 44.1(4.59)
Keto-alkohol	Fp. $[\alpha]_D$(Chlf.) UV-Maxima		225-28° +19°(c=1.9) 35.8(4.57); Infl.43.9(4.59); Infl.46.1(4.59)
Dihydro-α-LC-acetat (α-LC-Diol-diacetat)	Fp. $[\alpha]_D$(Chlf.) UV-Maxima Darstellung	170-75° ber.:-91.8°(c=1) 36.0(4.30); Infl.46.3(4.30); 43.9(4.33) Acetanh./$HClO_4$,20min. oder Acetanh./Pyridin,335 h bei 20°	167-78° -90°(c=0.88) 35.7(4.63); 43.9(4.46) Acetanh./Na-acetat, 18 h bei 100°
α-LC-Diol-mono-acetat	Fp. $[\alpha]_D$(Chlf.) UV-Maxima Darstellung		172-75° -157°(c=0.82) 35.8(4.59); 43.9(4.58) Acetanh./Pyridin, 3 h bei 100-110°

Versuche zur partiellen Reduktion des α-Lumicolchicins wurden auch von mir durchgeführt. Hierzu ließ ich die zur Reduktion nur einer C=O-Gruppe eines Dimeren des ß-Lumicol-
(E 1.3.2.1) chicins berechnete Menge gelöstes $NaBH_4$ (0.76 Mol pro Mol "Dimeres") langsam unter guter Rührung zu der Lösung des α-Lumicolchicins in wäßrigem Tetrahydrofuran (THF) fließen. Diese Zugabemethode und die Verdünnung der Boranat-Lösung

*
**logε bez. auf Monomeres
Zur Berechnung von $[\alpha]_D$ aus $[\alpha]_{578}$ und $[\alpha]_{546}$ vgl. A 2.3

(25 mg in 300 ml THF-H_2O) sorgten dafür, daß stets nur wenig frisches $NaBH_4$ einem Überangebot an C=O-Gruppen gegenüberstand. Die Reduktion zweier C=O-Gruppen des gleichen Moleküls war also unter diesen Bedingungen weniger wahrscheinlich als die nur einer Carbonyl-Gruppe. Ich erhielt jedoch bei diesem wie bei einem Parallelversuch in $CHCl_3$-Äthanol-H_2O 2:4:1 (E 1.43422)

Tabelle T 1-13

$NaBH_4$-Reduktion des α-Lumicolchicins

Versuchsbezeichnung	Einwaage [mMol] α-LC ("Monomeres")	Einwaage [mMol] $NaBH_4$*	Verhältnis mMol α-LC / mMol $NaBH_4$	Solvens	Versuchszeit (h)	Reinausbeute (bez. auf α-LC)	Bemerkungen
E 1.434.1.1	1.75	3.81	1:2.2	Äth.-H_2O	24	76 bis 94% Dihydro-α-LC	anfangs Suspension; nach DSC quant. Umsatz; keine Nebenprodukte
E 1.434.1.2	1.25	2.85	1:2.3	Chlf.-Äth.-H_2O	24	68% Dihydro-α-LC	klare Lsg., p_H 8; quant. Umsatz; keine Nebenprodukte
E 1.434.1.3	1.25	1.43	1:1.15	THF	40	89.5% Dihydro-α-LC	anfangs Suspension; keine Nebenprodukte
CHAPMAN [72]	1.50	3.97	1:2.65	THF-H_2O	15	82.9% Dihydro-α-LC	anfangs Suspension
E 1.434.1.4	0.88	2.85	1:3.2	Dimethylformamid	24	79.5% α-+Dihydro-α-LC (ca. 1:1)	klare Lösung
E 1.434.2.2	1.25	0.63	1:0.50	Chlf.-Äth.-H_2O	16	83.2% α-LC	Zutropfen d. $NaBH_4$ z. Lsg. d. α-LC. Verdünnung. 4 unpolare Nebenprod. (< 3%)
E 1.434.2.1	1.25	0.48	1:0.39	THF-H_2O	5	84.4% α-LC	Zutropfen d. $NaBH_4$ z. α-LC-Suspension. Verdünnung. Keine Nebenprodukte
E 1.434.2.3 E 1.434.2.4	1.28	0.20	1:0.16	THF-H_2O	18	96.4 bzw. 100% α-LC	Suspension
CHAPMAN [72]	2.50	0.40	1:0.16	THF-H_2O	≈12	25% Ketoalkohol +40% α-LC	Suspension

* bez. auf 100%iges $NaBH_4$ (außer bei [72]); Gehaltsbestimmung des $NaBH_4$ vgl. E 1.434.1.

(1 Mol $NaBH_4$ pro Mol "Dimeres") lediglich nicht umgesetztes α-LC zurück. Der $CHCl_3$-Zusatz wurde gewählt, um eine bessere Löslichkeit des α-Lumicolchicins zu erreichen, das bei der Reduktion in Äthanol-H_2O anfangs als Suspension vorliegt.

Die in der ausführlichen Publikation CHAPMANs [72] beschriebene Methode zur partiellen Reduktion ist prinzipiell das Gegenteil meines Zutropfverfahrens. CHAPMAN vermischte die wäßrige Lösung des Boranats (0.32 Mol) unmittelbar mit einer gerührten Suspension von α-LC (1 Mol "Dimeres") in wenig Tetrahydrofuran (weniger als 3% des zum vollständigen Lösen nötigen Volumens; eigener Versuch). Dieses Verfahren stellt also jeweils einer geringen Menge gelösten Ketons einen Überschuß Boranat gegenüber und hat zur Folge, daß die Nachlösung des α-Lumicolchicins den Umsatz bestimmt. Als Reaktionsprodukt wäre deshalb Dihydro-α-LC (α-LC-Diol) zu erwarten gewesen; CHAPMAN erhielt jedoch neben 40% des eingesetzten α-Lumicolchicins den Ketoalkohol (vgl. Tab. T 1-12) mit 25% Ausbeute (bez. auf α-LC).

Ich arbeitete daraufhin dieses von CHAPMAN [72] angegebene Verfahren unter Verwendung reinen, peroxydfreien Tetra-
(E 143423) hydrofurans nach, erhielt jedoch das eingesetzte α-LC quantitativ zurück. Ein Parallelversuch mit $NaBH_4$ anderer Her-
(E 143424) kunft ergab 96.4% der Einwaage unverändertes α-LC. Da sich der Ketoalkohol CHAPMANs in seiner Polarität von α- und Dihydro-α-LC, die sich dünnschichtchromatographisch gut auftrennen lassen, deutlich unterscheiden dürfte, wurden alle Fraktionen dünnschichtchromatographisch analysiert. Es ergab sich jedoch kein Anhaltspunkt für die Anwesenheit von Spuren dieser Verbindung. Außer durch ihre Schmelzpunkte und dünnschichtchromatographischen R_F-Werte wurden die Fraktionen auch ir-spektroskopisch und polarimetrisch identifiziert.

Das völlige Ausbleiben der Reduktion des α-Lumicolchicins bei beiden Verfahrensweisen ist bisher unerklärt; als sicher erscheint nur, daß es mit der geringen Boranat-Konzentration zusammenhängen muß. Besonders überraschend ist dieser Befund im Hinblick auf die guten Dihydro-α-LC-Ausbeuten bei den Vergleichsversuchen mit mehr als einem Mol $NaBH_4$ pro Mol α-LC (bez. auf Monomeres). Einen vergleichenden Überblick über den Verlauf der Reduktion des α-Lumicolchicins mit $NaBH_4$ unter verschiedenen Reaktionsbedingungen vermittelt die Tabelle T 1-13. Weitere Untersuchungen müssen sich mit dem Einfluß des p_H-Werts auf die Reduktion befassen und mit der Frage, bis zu welchem Grade die theoretisch

verfügbaren vier Reduktionsäquivalente des Natriumboranats durch das α-Lumicolchicin ausgenutzt werden können (vgl. dazu [93]).

Des weiteren arbeitete ich auch die partielle Oxydation von Dihydro-α-LC [72] nach, um auf diesem Wege den von CHAPMAN beschriebenen Ketoalkohol zu gewinnen, den ich durch partielle Reduktion von α-LC nicht hatte darstellen können. Hierbei wurde Dihydro-α-LC in Aceton mit der zur partiellen
(Z 14344) Oxydation berechneten Menge Chromsäureanhydrid in Aceton-H_2SO_4 vermischt und nach 15 min. aufgearbeitet. Aus dem $CHCl_3$-Extrakt isolierte ich 1.6% (bez. auf Einwaage) α-LC. Die restliche Substanz enthielt nach DSC außer Ausgangsmaterial und Spuren einer unbekannten unpolaren Substanz auch ein polares Produkt, dessen $SbCl_3$-Färbung derjenigen der Lumicolchicine glich. Zweimalige Chromatographie dieses Gemischs an neutralem Al_2O_3 ergab 89% (d.Chromatographie-Einwaage bzw. 80% der Einwaage an Dihydro-α-LC) unverändertes Dihydro-α-LC und 6% eines scharf bei 185-87° schmelzenden, farblosen Gemischs aus etwa gleichen Mengen Dihydro-α-LC und der polareren neuen Substanz, das sich zwar dünnschichtchromatographisch, aber nicht an der Säule oder durch Kristallisation trennen ließ. Nach IR-Spektrum (C=O-Bande bei 1739 cm^{-1}; α-LC: 1740 cm^{-1}) und Drehwert des Gemischs könnte die polare neue Substanz (Ausbeute ca. 3%) mit dem Ketoalkohol CHAPMANs [72] identisch sein, den dieser nach dem gleichen Verfahren mit 58% Ausbeute darstellte.

Die chemischen Experimente, die CHAPMAN zur Stützung seines Konstitutionsvorschlags XI herangezogen hat, ließen sich also von mir nicht reproduzieren. Auf Grund dessen kann ich mich der dimeren Formulierung CHAPMANs für das α-LC nicht anschließen. Zwar ließe sich aus der Struktur XI eine hypothetische Deutung der Unstimmigkeiten bei den Molgewichtsbestimmungen an α- und Dihydro-α-LC ableiten: möglicherweise werden die beiden Hälften von XI wegen deren eigenartiger geometrischer Struktur (vgl.[84,90]) in bestimmten Lösungsmitteln wie DMSO wie zwei getrennte Molekeln solvatisiert, so daß eine Dissoziation vorgetäuscht wird. Jedoch

stehen mehrere andere Beobachtungen nicht im Einklang mit dieser Struktur: Der photochemische Übergang ß-LC $\xrightarrow{h\nu}$ α-LC wird durch Benzophenon nicht nur nicht gefördert, sondern sogar unterdrückt (vgl. T 1.2.1); wenn es sich bei dieser Reaktion um die C_4-Cyclodimerisation eines α.ß-ungesättigten Ketons zu XI handelte, so wäre nach den Erfahrungen von G.O.SCHENCK u. Mitarb. [94] aber mit einer Sensibilisierung durch das Benzophenon zu rechnen gewesen. Geht man dennoch von der Annahme aus, daß ß-LC zu XI oder XIV dimerisiert, dann bleibt unverständlich, warum nicht auch γ-LC beim Belichten cyclodimerisiert, und warum keine "gemischten" Cycloaddukte aus ß- und γ-LC bzw. aus ß-LC und 10-Desmethyl-ß-LC ("Lumicolchicein B", vgl. T 2.5.1) isoliert werden konnten.

T 1.7 Zusammenfassung

l-Colchicin, das Hauptalkaloid der Herbstzeitlose, bildet im Sonnenlicht oder bei Bestrahlung mit einem Hg-Hochdruckbrenner drei Photoisomere: die auch natürlich vorkommenden stereoisomeren Bicyclo[3.2.0]heptan-Derivate ß- und γ-Lumicolchicin sowie das bei Beginn dieser Arbeit noch nicht eingehend untersuchte α-Lumicolchicin.

Mit Hilfe polarimetrischer, ultraviolettspektroskopischer und dünnschichtchromatographischer Methoden klärte ich den Verlauf der Photoisomerisierung des Colchicins auf. Die auffallenden Unterschiede zwischen den Lumicolchicin-Ausbeuten früherer Autoren [21,26,29,33b] fanden ihre Erklärung darin, daß alle drei Lumicolchicine zu photochemischen, das α-Lumicolchicin auch zu thermischen Folgereaktionen befähigt sind. Die Belichtung von Colchicin in Lösung liefert als erstes Produkt ß-Lumicolchicin, das anschließend - sobald mit der Konzentration des Colchicins sich auch dessen Lichtfilterwirkung vermindert hat - in reversiblen photochemischen Sukzessivreaktionen in γ- und/oder α-Lumicolchicin übergeht.

α-Lumicolchicin bildet beim Belichten in Lösung quantitativ ß-Lumicolchicin zurück. Für diese Umwandlung genügt - ebenso wie für die von Colchicin in ß-Lumicolchicin - Bestrahlung mit den Hg-Linien unterhalb von $27x10^3 cm^{-1}$. Die präparative Darstellung des α-Isomeren ist deshalb nur dann möglich, wenn es während der Reaktion aus der Lösung auskristallisieren kann. Durch Belichtung einer O_2-freien $8x10^{-2}$molaren Lösung des Colchicins in Methanol unter Verwendung einer oberhalb $30x10^3 cm^{-1}$ undurchlässigen Filterlösung und eines Lichtschutzes für das ausfallende α-Lumicolchicin erhielt ich diese Verbindung mit einer Ausbeute von 57.6% d.Th. (Lit.: 0-31% [21,33b,29,26]). Die Darstellung von α- aus ß-Lumicolchicin gelang nur bei Ausgangskonzentrationen oberhalb von ca.$5x10^{-3}$ Mol/l Methanol.

Mit γ-Lumicolchicin steht ß-Lumicolchicin in einem photochemischen Gleichgewicht, das entsprechend der identischen Lichtabsorption beider Stoffe bei einem Konzentrationsverhältnis von etwa 1:1 liegt. γ- und α-Lumicolchicin können photochemisch nicht ineinander überführt werden.

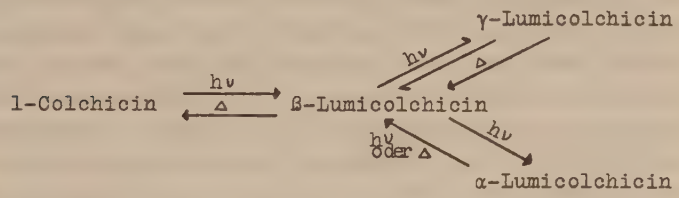
Bei der Belichtung im festen, kristallinen oder auf Kieselgel G adsorbierten Zustand bei Zimmertemperatur gehen Colchicin und α-Lumicolchicin teilweise in ß-Lumicolchicin über. Letzteres ergibt unter gleichen Bedingungen jedoch weder α- noch γ-Lumicolchicin. In glasartig erstarrter Lösung bei ca. -190°C sind Colchicin, α- und ß-Lumicolchicin photostabil.

Die Bildung von ß-Lumicolchicin aus Colchicin läßt sich thermisch rückgängig machen. ß-Lumicolchicin isomerisiert beim kurzen Erhitzen in der Schmelze oder Sublimieren über eine Pyrolysierkolonne mit geringer Ausbeute (12.3%d.Th.bei 300°C) zu l-Colchicin.

α-Lumicolchicin ist thermisch wesentlich weniger stabil als ß-Lumicolchicin. Beim Erwärmen ($\geq$ca.100°C) in Lösung oder im festen Zustand geht es quantitativ in ß-Lumicolchicin über. Beim Erhitzen auf den Schmelzpunkt (164°) vollzieht sich diese Umwandlung momentan. Aus der polarimetrischen Bestimmung des Umsatzes in Dimethylsulfoxyd-Lösung bei verschiedenen Temperaturen wurde die Aktivierungsenergie der Isomerisierung zu 28.2$\pm$1.6 kcal/Mol errechnet.

Die Pyrolyse von γ-Lumicolchicin bei ca. 290° ergab neben Colchicin überraschenderweise auch ß-Lumicolchicin.

Die im folgenden Schema zusammengefaßten photochemischen und thermischen Reaktionen des Colchicins und der Lumicolchicine sind interessante Beispiele reiner Valenzisomerisierungen. Die Umwandlungen ß-LC $\underset{\Delta}{\overset{h\nu}{\rightleftharpoons}}$ γ-LC und ß-LC $\xrightarrow{\Delta}$ Colchicin lassen sich zwanglos mit den stereoisomeren Bicyclo-[3.2.0]heptadienon-Strukturen II-ß bzw. II-γ (vgl. S. 45) für ß- bzw. γ-Lumicolchicin vereinbaren.



Mehrere der bekannten Reaktionen des ß- bzw. γ-Lumicolchicins arbeitete ich nach und ergänzte sie durch einige neue Umwandlungen. Das durch Reduktion von ß-Lumicolchicin mit $NaBH_4$ oder Na-Isopropylat erhältliche Dihydro-ß-lumicolchicin wird mit MnO_2 oder CrO_3-Pyridin zu ß-Lumicolchicin zurückoxydiert; bei der katalytischen Hydrierung (1 H_2) liefert es das bekannte, auch unmittelbar aus ß-Lumicolchicin zugängliche Tetrahydro-ß-lumicolchicin. Die MnO_2-Oxydation des ß-Lumicolchicins ergibt ein bisher unbekanntes Produkt, dessen Eigenschaften im Kapitel T 8 beschrieben werden.

Beim Nacharbeiten der von GARDNER aufgefundenen Isomerisierung von ß- zu γ-Lumicolchicin in siedender methanolischer Kalilauge gelang es mir nicht, γ-Lumicolchicin zu isolieren. Ebensowenig waren andere Autoren, darunter GARDNER selbst [35], in der Lage diese Reaktion zu reproduzieren. Dünnschichtchromatographisch konnte ich jedoch nachweisen, daß es sich hierbei offenbar um die durch Alkali katalysierte Einstellung eines Gleichgewichts von ß- und γ-Lumicolchicin handelt, das auch vom γ-Lumicolchicin ausgehend erreicht wird. Die optische Konfiguration der dabei entstehenden Isomeren - und damit die Frage nach dem Reaktionsmechanismus -

ist noch nicht geklärt.

α-Lumicolchicin ist auf Grund seiner Spektren, seiner Darstellungsreaktion und seiner chemischen Eigenschaften als Ring-C- und/oder -D-Umwandlungsprodukt des ß-Lumicolchicins anzusehen. Es reagiert nicht mit Carbonylreagenzien, obwohl sein IR-Spektrum eine unkonjugierte C=O-Schwingung enthält; es ist stabil gegenüber Säuren und Na-Methylat und besitzt eine katalytisch nicht hydrierbare, aber mit Persäure oder Bromlösung nachweisbare Doppelbindung.

Die Reduktion mit Boranat überführt α-Lumicolchicin in den gesättigten, acetylierbaren Alkohol Dihydro-α-lumicolchicin, der ebenfalls nicht mit katalytisch erregtem Wasserstoff, jedoch mit 1 Mol Persäure reagiert. Bei der Oxydation von Dihydro-α-Lumicolchicin mit CrO_3-Pyridin oder MnO_2 entsteht wieder α-Lumicolchicin. Die vierte, nicht-aromatische Methoxyl-Gruppe des Dihydro-α-Lumicolchicins ist mit verdünnter Mineralsäure nicht hydrolysierbar und demnach nicht wie im Dihydro-ß-lumicolchicin an eine Doppelbindung gebunden.

Im Gegensatz zu α-Lumicolchicin ist Dihydro-α-lumicolchicin photochemisch und unterhalb seines Schmelzpunktes (284°C) auch thermisch stabil; oberhalb dieser Temperatur zerfällt es zu Dihydro-ß-lumicolchicin, ß-Lumicolchicin und mehreren unbekannten Substanzen. Beim längeren Erhitzen einer Lösung von Dihydro-α-lumicolchicin in Aliphatin (193°C) entstand ein Produkt ohne optische Drehung, das tiefer schmolz als Dihydro-α-lumicolchicin, dessen Schmelzpunkt aber nicht deprimierte. Die spektroskopischen, dünnschichtchromatographischen und analytischen Daten dieses Produktes stimmten jedoch mit denen des Dihydro-α-lumicolchicins überein.

Das Ergebnis der Molgewichtsbestimmungen von α- und Dihydro-α-lumicolchicin ist von der angewendeten Methode abhängig: Nach SIGNER in Aceton, Methanol oder $CHCl_3$ fand ich doppelte Molgewichte (bez. auf Molgew. von ß-Lumicolchicin); auch das Massenspektrum des Dihydro-α-lumicolchicins spricht für eine dimere Struktur; kryoskopisch in Dimethylsulfoxyd, Naphthalin oder Phenol ergaben sich jedoch einfache Molgewichte. Auf Grund der bisherigen Befunde war es daher nicht möglich, eine

Entscheidung zwischen den monomeren bzw. dimeren Konstitutionsvorschlägen X, XI [72] und XIV für das α-Lumicolchicin zu treffen. Versuche, diese Entscheidung mit chemischen Methoden herbeizuführen, wie die Bestrahlung von Colchicin oder ß-Lumicolchicin im erstarrten Medium und die Perjodat-Titration des dem α-Lumicolchicin analog aufgebauten "Lumicolchiceins A" (vgl. T 2.5.2) lieferten ebenfalls noch keine eindeutigen Ergebnisse. Keine der drei vorgeschlagenen Strukturen macht verständlich, warum die Belichtung von γ-Lumicolchicin außer ß-Lumicolchicin nicht auch ein Stereoisomeres des α-Lumicolchicins ergibt.

T 1.8 Literaturverzeichnis zum Kapitel T 1

Übersichtsartikel über Tropolone und Colchicum-Alkaloide:

[1] J.D.LOUDON — Colchicine and Related Compounds
Ann.Rep.chem.Soc.(London) 45,187(1948)

[2] J.W.COOK,J.D.LOUDON — The Tropolones
Quart.Rev.chem.Soc.(London) 5,99(1951)

[3] G.L.BUCHANAN,R.A.RAPHAEL in: E.H.RODD
Chemistry of Carbon Compounds, Vol. IIIB,Chapt.XIX: Monocyclic Quasi-Aromatic Compounds, S.1221,1442.
Elsevier, Amsterdam 1956

[4] P.L.PAUSON — Tropones and Tropolones
Chem.Reviews 55,9(1955)

[5] J.W.COOK,J.D.LOUDON in: R.H.F.MANSKE,H.L.HOLMES
The Alkaloids. Chemistry and Physiology. Vol.II,Chapt.X: Colchicine, S. 261.
Academic Press, New York 1952

[6] W.C.WILDMAN in: R.H.F.MANSKE
The Alkaloids. Chemistry and Physiology. Vol.VI (Suppl.to Vol.I and II), Chapt.8: Colchicine and Related Compounds, S.247.
Academic Press, New York 1960.

[7] T.NOZOE in: L.ZECHMEISTER
Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, Bd. 13: Natural Tropolones and Some Related Troponoids, S.232.
Springer, Wien 1956

[8] T.NOZOE in: Festschrift Arthur Stoll
The Chemistry of Natural Tropolones and Related Troponoids, S.746
Birkhäuser, Basel 1957

[9] T.NOZOE — Chemistry of Natural Tropolones and Allied Compounds.
Experientia Suppl.VII,306(1957)

[10] H.-G.BOIT — Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960 unter besonderer Berücksichtigung der Fortschritte seit 1950.
Kap. III,S.28.
Akademie-Verlag, Berlin 1961

[11] T.NOZOE in: J.W.COOK,W.CARRUTHERS
Progress in Organic Chemistry 5,S.132: Tropylium and Related Compounds.
Butterworths, London 1961

Veröffentlichungen zur Totalsynthese des Colchicins:

[12] E.E.van TAMELEN,T.A.SPENCER,D.S.ALLEN,R.L.ORVIS
The Total Synthesis of Colchicine
J.Amer.chem.Soc.81,6341(1959)

[13] dieselben
The Synthesis of Colchicine
Tetrahedron 14,8(1961)

[14] T.A.SPENCER jr.
Total Synthesis of Colchicine
Diss.Abs. 21,62(1960)

[15a] J.SCHREIBER,W.LEIMGRUBER,M.PESARO,P.SCHUDEL,A.ESCHENMOSER
Synthese des Colchicins
Angew.Chem.71,637(1959)

[15b] dieselben,T. THRELFALL
Synthese des Colchicins
Helv.chim.Acta 44,540(1961)

[16] T.NAKAMURA u.Mitarbeiter
Studies on the Total Synthesis of (±)-Colchicine. Part 1,2,3
Chem.Pharm.Bull.(Japan)10,281(1962)

[17] M.J.S.DEWAR
Structure of Colchicine
Nature 155,141,479(1945)

[18] M.HÜBLER
Über Colchicin
Arch.Pharm. 171,193(1865)

[19] H.STRUVE
Erfahrungen auf dem Gebiete der gerichtlichen Chemie. Untersuchungen über einige Alkaloide.
Z.anal.Chem.12,164(1873)

[20] R.GREWE
Ein Umlagerungsprodukt des Colchicins durch Bestrahlung(Lumicolchicin)
Naturwiss.33,187(1946)

[21] F.ŠANTAVÝ
Substanzen der Herbstzeitlose und ihre Derivate.XXII. Photochemische Produkte des Colchicins und einiger seiner Derivate.
Coll.Czech.Chem.Comm.16,665(1951)

[22] F.ŠANTAVÝ,T.REICHSTEIN
Isolierung neuer Stoffe aus den Samen der Herbstzeitlose Colchicum autumnale L. Substanzen der Herbstzeitlose und ihre Derivate.12.Mitt.
Helv.chim.Acta 33,1606(1950)

[23] F.ŠANTAVÝ
Isolierung neuer Stoffe aus den Blüten und Fruchthüllen der Herbstzeitlose. Substanzen d.Herbstz. 13.Mitt.
Coll.Czech.Chem.Comm.15,552(1950)

[24] F.ŠANTAVÝ
Isolierung neuer Stoffe aus den Knollen der Herbstzeitlose. Substanzen d.Herbstz. 14.Mitt.
Pharm.Acta Helv. 25,248(1950)

[25] J.HRBEK jr.,F.ŠANTAVÝ
Substanzen der Pflanzen der Unterfamilie Wurmbaeoideae und ihre Derivate LI. Isolierung der Alkaloide vom Colchicintypus aus einigen afrikanischen Arten der Unterfamilie Wurmbaeoideae.
Coll.Czech.Chem.Comm.27,255(1962)

[26] R.GREWE,W.WULF
Die Umwandlung des Colchicins durch Sonnenlicht.
Chem.Ber.84,621(1951)

[27] K.BURSIAN
Über das Colchicin
Ber.dtsch.chem.Ges.71,245(1938)

[28] A.D.KEMP,D.S.TARBELL
Studies on the Structure of Colchicine. Reduction Products from Ring C.
J.Amer.chem.Soc.72,243(1950)

[29] E.J.FORBES
Colchicine and Related Compounds Part XIV.Structure of ß- and γ-Lumicolchicine.
J.chem.Soc.(London) 1955,3864

[30] H.R.V.ARNSTEIN,D.S.TARBELL,G.P.SCOTT,H.T.HUANG
Studies in the Structure of Colchicine. The Structure of Ring C.
J.Amer.chem.Soc.71,2448(1949)

[31] H.REIMANN,H.SCHNEIDER,O.Z.SARRE,C.FEDERBUSH,C.TOWNE, W.CHARNEY,E.P.OLIVETO
Chemical and Microbiological Transformations of Some D-Norsteroids.
Chem.and Ind.1963,334

[32] P.de MAYO,R.W.YIP,S.T.REID
On the Mechanism of Photochemical Cycloaddition: Direct Formation of the trans-Bicyclo[4.2.0]octane System.
Proc.chem.Soc.(London) 1963,54

[33a] P.D.GARDNER,R.L.BRANDON,G.R.HAYNES
The Structures of ß- and γ-Lumicolchicine. Ring-D Elaboration Products.
J.Amer.chem.Soc.79,6334(1957)

[33b] R.L.BRANDON
The Structure of Lumicolchicine. Organic Molecular Complexes.
Dissertation Univ.of Texas,1958
Diss.Abs.20,1575(1959)
Univ.Microfilms Inc.,AnnArbor, Michigan:MIC 59-4763

[34] H.CORRODI,E.HARDEGGER
Die Konfiguration des Colchicins und verwandter Verbindungen.
Helv.chim.Acta 38,2030(1955); vgl. ebenda 40,193(1957): Vorbemerkung und Fußnote 1).

[35] O.L.CHAPMAN,H.G.SMITH,R.W.KING
The Structure of ß-Lumicolchicine.
J.Amer.chem.Soc.85,803(1963)

[36] G.O.SCHENCK,H.J.KUHN,O.-A.NEUMÜLLER
Photoisomerisierungen der Lumicolchicine und des Colchiceins.
Tetrahedron Letters No.1,12(1961)

[37] M.P.BELLET,D.GERARD
Les lumicolchicosides ß et γ.
Ann.pharmfranc.19,587(1961)

[38] E.J.FORBES,R.A.RIPLEY
Photochemical Transformations of Tropolones.Part I. Tetra-O-methylpurpurogallin.
J.chem.Soc.(London) 1959, 2770

[39] O.L.CHAPMAN,D.J.PASTO
Photo-Isomerisation of Cyclohepta-1.3-dienes.
Chem.and Ind. 1961,53

[40] W.G.DAUBEN,R.L.CARGILL
Photochemical Transformations VI. Isomerization of Cycloheptadiene and Cycloheptatriene.
Tetrahedron 12,186(1961)

[41] J.RIGAUDY,P.COURTOT
Réactions photochimiques du diphényl-1.4-cycloheptadiéne-1.3.
Tetrahedron Letters No. 3,95(1961)

[42] R.SRINIVASAN
Photoisomerization of 1.3.5-Cycloheptatriene and its Relation to the Internal Conversion of Electronic Energy.
J.Amer.chem.Soc.84,3432(1962),vgl.4141

[43] G.BÜCHI,E.M.BURGESS
Photochemical Reactions IX. Isomerization of Eucarvone.
J.Amer.chem.Soc.82,4333(1960)

[44] J.J.HURST,G.H.WHITHAM
Photoisomerisation of Eucarvone to 1.5.5-Trimethylnorborn-2-en-7-one.
Proc.chem.Soc.(London)1961,116

[45] O.L.CHAPMAN,D.J.PASTO,G.W.BORDEN,A.A.GRISWOLD
Photochemical Transformations of Conjugated Cycloheptadienes.
J.Amer.chem.Soc.84,1220(1962)

[46a] O.L.CHAPMAN,D.J.PASTO
1.8-Addition to Troponoid Compounds. A New Route to Substituted Cycloheptadienes.
Chem.and Ind. 1961,54

[46b] dieselben, A.A.GRISWOLD
dgl.
J.Amer.chem.Soc.84,1213(1962)

[47] O.L.CHAPMAN,S.L.SMITH
Photoisomerization of Methyl Thujate.
J.Org.Chem.27,2291(1962)

[48] O.L.CHAPMAN,D.J.PASTO
Photo-γ-Tropolone Methyl Ether.
J.Amer.chem.Soc.80,6685(1958)

[49] dieselben
A Novel Base-Catalyzed Isomerization of a Bicyclic System to a Troponoid System.
J.Amer.chem.Soc.81,5510(1959)

[50] O.L.CHAPMAN,D.J.PASTO
Photochemical Transformations of Simple Troponoid Systems. I. Photo-γ-Tropolone Methyl Ether.
J.Amer.chem.Soc.82,3642(1960)

[51] E.J.FORBES,R.A.RIPLEY
Ultraviolet Irradiation of Tropolone Methylether.
Chem.and Ind.1960,589

[52a] W.G.DAUBEN,K.KOCH,O.L.CHAPMAN,S.L.SMITH
Photoisomerizations in the α-Tropolone Series: The Mechanistic Path of the α-Tropolone to 4-Oxo-2-cyclopentenylacetic Acid Conversion.
J.Amer.chem.Soc.83,1768(1961)

[52b] dieselben
dgl.
J.Amer.chem.Soc.85,2616(1963)

[53] W.G.DAUBEN,K.KOCH,W.E.THIESSEN
Ultraviolet Light Induced Transformation of α-Tropolone.
J.Amer.chem.Soc.81,6087(1959)

[54] R.SRINIVASAN
Kinetics of the Photochemical Dimerization of Olefins to Cyclobutane Derivatives.I. Intramolecular Addition.
J.Amer.chem.Soc.84,4141(1962)

[55] W.G.DAUBEN,G.F.FONKEN
The Structure of Photoisopyrocalciferol and Photopyrocalciferol.
J.Amer.chem.Soc.81,4060(1959)

[56] W.H.SCHULLER,R.N.MOORE,J.E.HAWKINS,R.V.LAWRENCE
The Ultraviolet Irradiation of the Cyclohexa-1.3-diene, Levopimaric Acid.
J.Org.Chem.27,1178(1962)

[57] S.F.CHAPELL III,R.F.CLARK
Bicyclo[4.2.0]oct-7-ene.
Chem.and Ind.1962,1198

[58] W.G.DAUBEN,R.L.CARGILL
Photochemical Transformations XI. Isomerization of 1.3-Cyclooctadiene.
J.Org.Chem.27,1910(1962)

[59] J.J.DRYSDALE,W.W.GILBERT,H.K.SINCLAIR,W.H.SHARKEY
A New Synthesis of Tropolone.
J.Amer.chem.Soc.80,3672(1958)

[60] SHELL Chem.Corp.,New York, zit. in E.L.ELIEL
Stereochemistry of Carbon Compounds, S.303
McGraw-Hill, New York 1962

[61] W.G.DAUBEN,R.L.CARGILL
Photochemical Transformations VIII. The Isomerization of $\Delta^{2,5}$-Bicyclo-[2.2.1]heptadiene to Quadricyclo-[2.2.1.$0^{2,6}$.$0^{3,5}$]heptane (Quadricyclene)
Tetrahedron 15,197(1961)

[62] O.L.CHAPMAN,G.W.BORDEN Photoisomerization of 3.5-Cycloheptadienones. J.Org.Chem.26,4185(1961)

[63] D.H.R.BARTON Some Photochemical Rearrangements. Helv.chim.Acta 42,2604(1959)

[64] S.CREMER,R.SRINIVASAN A Photochemical Synthesis of Bicyclo[2.2.0]hexane. Tetrahedron Letters No.21,24(1960)

[65] G.O.SCHENCK,O.-A.NEUMÜLLER,R.KOCH Möglichkeiten des Eingreifens sensibilisierender und desensibilisierender Zusätze in der Strahlenchemie und Strahlenbiologie.I.Mitt. Grundfragen strahlenchemischer Sensibilisation. Strahlentherapie 114,321(1961)

[66] G.O.SCHENCK Selektivität und typische Reaktionsmechanismen in der Strahlenchemie. Z.Elektrochem. 64,997(1960)

[67] G.O.SCHENCK Typische photochemische Reaktionen ausgewählter Naturstoffe. Strahlentherapie 115,497(1961)

[68] O.L.CHAPMAN,H.G.SMITH The Structure of α-Lumicolchicine. Some Examples of Diamagnetic Shielding by the Carbon-Oxygen Double Bond. J.Amer.chem.Soc.83,3914(1961)

[69] A.SCHÖNBERG Präparative organische Photochemie. Springer, Berlin 1958

[70] A.MUSTAFA Dimerization Reactions in Sunlight. Chem. Reviews 51,1(1952)

[71] P.E.EATON The Tricyclo[5.3.0.$0^{2.6}$]decane System. The Photodimers of Cyclopentenone. J.Amer.chem.Soc.84,2344,2454(1962)

[72] O.L.CHAPMAN,H.G.SMITH,R.W.KING The Structure of α-Lumicolchicine: Some Examples of Diamagnetic Shielding by the Carbon-Oxygen Double Bond. J.Amer.chem.Soc.85,806(1963)

[73] H.L.SCHLÄFER,O.KLING Bedeutung isosbestischer Punkte für die spektrophotometrische Untersuchung chemischer Zeitreaktionen und Gleichgewichte. Angew.Chem.68,667(1956); vgl. Z.Elektrochem.65,142(1961)

[74] M.D.COHEN,E.FISCHER Isosbestic Points. J.chem.Soc.(London)1962,3044

[75] H.L.SCHLÄFER ,W.SCHAFFERNICHT Dimethylsulfoxyd als Lösungsmittel für anorganische Verbindungen. Angew.Chem.72,618(1960)

[76] H.RAPOPORT,A.R.WILLIAMS,J.E.CAMPION,D.E.PACK
The Degradation of Colchicine to Octahydrodemethoxydesoxydesacetamidocolchicine.
J.Amer.chem.Soc.76,3693(1954)

[77] G.OHLOFF,H.FARNOW,W.PHILIPP,G.SCHADE
Über Germacron und seine pyrolytische Umwandlung.
Liebigs Ann.Chem.625,206(1959)

[78] H.FERNHOLZ
Oxydation mit Benzopersäure.
Angew.Chem.60,62(1948)

[79] W.R.MOORE,H.R.WARD,R.F.MERRITT
The Formation of Highly-strained Systems by the Intramolecular Insertion of a Cyclopropylidene: Tricyclo-[4.1.0.$0^{2,7}$]heptane and Tricyclo-[4.1.0.$0^{3,7}$]heptane.
J.Amer.chem.Soc.83,2019(1961)

[80] P.R.STORY
A Homoallylic Hydride Reduction with Ring Closure.
J.Amer.chem.Soc.83,3347(1961)

[81] H.C.BROWN,H.M.BELL
The Reaction of 7-Norbornadienyl and 7-Dehydronorbornyl Derivatives with Borohydride under Solvolytic Conditions. Evidence for the Tricyclic Nature of the Corresponding Cations.
J.Amer.chem.Soc.85,2324(1963)

[82] R.SCHWYZER,P.SIEBER
Verdoppelungsreaktionen beim Ringschluß von Peptiden. II.Cyclo-glycyl-glycyl-DL-phenylalanyl-glycyl-glycyl-DL-phenylalanyl. Verwendung aktivierter Ester zur Synthese makrocyclischer Peptide. Molekulargewichtsbestimmungen in Dimethylsulfoxyd.
Helv.chim.Acta 41,2190(1958)

[83] F.PREUGSCHAT
Das Antimonpentachlorid und das Dimethylsulfoxyd als ionisierende Lösungsmittel.
Dissertation, Braunschweig 1962

[84] HOUBEN-WEYL
Methoden der organischen Chemie.
Bd.III/1.Physikalische Methoden, S.361
Thieme, Stuttgart 1955

[85] C.E.CHILDS
An Isothermal Distillation Method for Determining Molecular Weights.
Analytic.Chem.26,1963(1954)

[86] L.M.WHITE,R.T.MORRIS
Modified Signer Molecular Weight Apparatus.
Analytic.Chem.24,1063(1952)

[87] E.P.CLARK
The Signer Method for Determining Molecular Weight.
Ind.Eng.Chem.Anal.Ed.13,820(1941)

[88] H.HOYER
Mikro-Molgewichtsbestimmung durch isotherme Destillation.
Angew.Chem. 73,465(1961)

[89] S.ZEISEL,K.RITTER v.STOCKERT
Über den anscheinenden Kolloidcharakter des Colchicins und dessen Molekulargröße.
Mh.Chem.34,1327(1913)

[90] W.HÜCKEL
Theoretische Grundlagen der organischen Chemie. Band 2, S.247.
Geest und Portig, Leipzig 1954

[91] W.W.KISSELEW,G.P.MENSCHIKOW,A.A.BEER
Über die Zusammensetzung von Colchicerin und das neue Alkaloid Colchamin.
Ber.Akad.Wiss.USSR 87,227(1952);
C. 1953,2768

[92] G.SPITELLER,M.SPITELLER-FRIEDMANN
Strukturaufklärung organischer Substanzen mit Hilfe der Massenspektrometrie.
Österr.Chemiker-Ztg.62,382(1961);
vgl. Angew.Chem. 75,862(1963)

[93] E.SCHENKER
Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie IV. Anwendung von komplexen Borhydriden und von Diboran in der organischen Chemie.
Angew.Chem. 73,81(1961)

[94] G.O.SCHENCK,W.HARTMANN,S.-P.MANNSFELD,W.METZNER,C.H.KRAUCH
Vierringsynthesen durch photosensibilisierte symmetrische und gemischte Cyclo-Additionen.
Chem.Ber.95,1642(1962)

T 2 **1-Colchicein**

T 2.0 Einleitung und Literaturübersicht

Colchicein, das 10-Desmethyl-Derivat des Colchicins, ist ein natürlich vorkommendes [1] tricyclisches α-Tropolon; es entsteht durch saure Hydrolyse der Tropolonäther-Gruppe des Colchicins [2] oder Isocolchicins [3,4] unter Methanolabspaltung bzw. durch alkalische Hydrolyse des Colchicein- oder des Isocolchiceinamids (9-Keto-10-amino-Verbindung bzw. v.v.) unter Freisetzung von Ammoniak [4,5].

Mit Metallsalzen, z.B. des Eisens oder Kupfers, bildet Colchicein, das den Charakter einer schwachen Säure hat, Chelatkomplexe. Colchicein liefert keine Carbonylderivate. Bei der Methylierung mit Diazomethan geht es in ein Gemisch von Colchicin und Isocolchicin über [3,4].

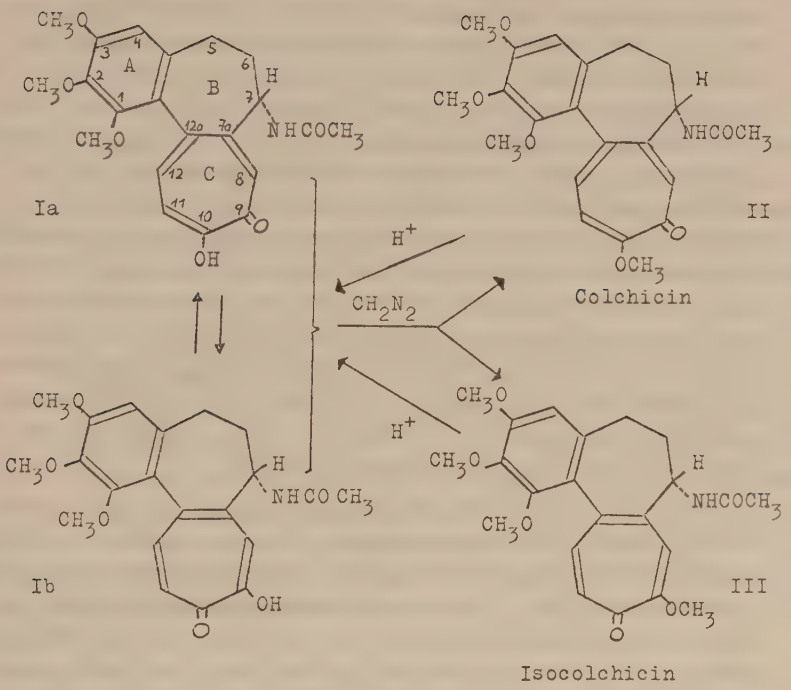
Während Colchicin und Isocolchicin mit Natriummethylat leicht in das Benzoesäuremethylester-Derivat Allocolchicin [6,7] überführt werden können, sind beim Colchicein drastische Bedingungen nötig, um den Ring C zu aromatisieren: bei der Behandlung mit alkalischem Wasserstoffperoxyd entsteht N-Acetylcolchinol [8]; die Reaktion mit Natriumhypojodit ergibt N-Acetyljodcolchinol [9]. Beide Verbindungen sind Phenole.

Auf Grund der Befunde am α-Tropolon* [10,11,12] kann die Struktur des Colchiceins [16] annähernd als ein rasch bewegliches tautomeres Gleichgewicht zwischen einer "normalen" (Colchicin-Typ, Ia) und einer "iso"-Form (Isocolchicin-Typ, Ib) dargestellt werden. In alkalischer Lösung liegt dagegen wahrscheinlich ein mesomeres Anion** vor.

---

* Das H-Atom liegt nicht symmetrisch zwischen den beiden O-Atomen; der Röntgenstrukturanalyse zufolge sind die beiden C-O-Bindungslängen deutlich verschieden (Lit.zit. in [13,14]). H-Brücken-Bindung ist jedoch sehr wahrscheinlich vorhanden [11]; in Lösung wird intramolekulare H-Bindung angenommen [15].

** In alkalischer Lösung haben beide C-O-Bindungen des Tropolonat-Anions, ebenso wie im entsprechenden Kation, gleiche Länge [13].



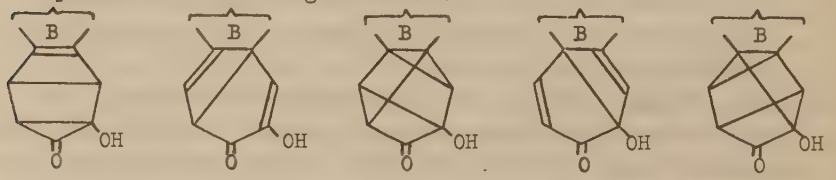
Diese Vorstellung erklärt zwanglos die Bildung nur eines Produktes, des Colchiceins, bei der Hydrolyse sowohl des Colchicins wie des Isocolchicins und die Entstehung eines Gemischs dieser beiden Isomeren bei der Methylierung des Colchiceins.

Demgegenüber postulieren HOROWITZ und ULLYOT [4] für das Colchicein eine nicht-tautomere iso-Struktur (Ib), die durch eine Wasserstoffbrücken-Bindung zwischen der OH-Gruppe in 9-Stellung und dem Carbonyl-Sauerstoff der 7-ständigen Acetylamino-Gruppe stabilisiert werden könnte. Zu dieser Annahme gelangten die Autoren auf Grund der Tatsache, daß Colchicein ebenso wie Isocolchicin eine höhere negative optische Drehung aufweist als das Colchicin*[17] und ein IR-Spektrum

* Vgl. Tabelle der physikalischen Daten, A 4.

besitzt, das in der Region um 1430 cm^{-1} mehr dem des Isocolchicins als dem des Colchicins gleicht*. Die Ausbildung der Wasserstoffbrücke erscheint nach Modellbetrachtungen möglich [4], erfordert aber die Entstehung eines 9-Ringes. Auch beim Vergleich der UV-Spektren** von Colchicin, Isocolchicin und Colchicein ergibt sich ein Charakteristikum: das langwellige Maximum des Isocolchicins liegt um ca. $0.5 \times 10^3 cm^{-1}$ höherfrequent als das des Colchicins ($\underline{28.7} \times 10^3 cm^{-1}$) [4,17, 18,19], während beim Colchicein eine nur geringe hypsochrome Verschiebung (ca. $0.1 \times 10^3 cm^{-1}$) vorliegt, die zudem nicht von allen Autoren [4] beobachtet wurde. Aus den UV-Spektren ergibt sich somit keine Stütze für die Hypothese von HOROWITZ und ULLYOT. Die Unterschiede in den UV-Spektren und Drehwerten treten auch bei anderen Verbindungen der iso-Reihe auf und sind häufig zur Unterscheidung dieser Stoffe von den Isomeren der normalen Reihe benutzt worden.

Es erschien mir nun interessant, neben der Photochemie des Colchicins auch die des Colchiceins zu studieren, dessen Tropolon-System nicht wie das des Colchicins oder Isocolchicins "fixiert" ist. Die Bildung valenzisomerer intracyclischer Additionsprodukte kann hier entweder aus der Form Ia oder der iso-Form Ib erfolgen, jedoch auch aus beiden nebeneinander: es war also mit der Entstehung von den Lumicolchicinen analog gebauten oder/und andersartigen tetra- oder pentacyclischen Verbindungen (z.B. a-e) zu rechnen. Schließlich war auch die Bildung von Dimerisierungs- und Ringspaltungsprodukten nicht ausgeschlossen.



a b c d e

* Durch eigene Messungen (in KBr) bestätigt. Colchicin besitzt eine bei den beiden anderen Verbindungen nicht auftretende Bande bei 1437 cm^{-1} (6.96μ), die auch in 0.05%iger CCl_4-$CHCl_3$-Lösung noch nachweisbar ist. Vgl. [20,18].

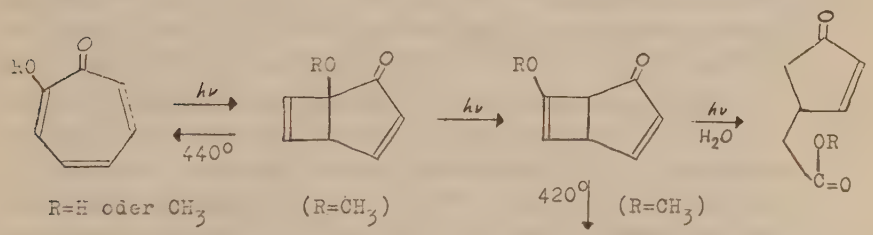
** Vgl. Tabelle der physikalischen Daten, A 4.

Zunächst war es jedoch fraglich, ob der quasi-aromatische* Tropolon-Ring des Colchiceins überhaupt einer photochemischen Reaktion zugänglich sein würde.

Der einzige bisher bekannte Versuch, Colchicein einer Lichtreaktion zu unterwerfen, stammt von ŠANTAVÝ [21], der eine feste Probe Colchicein fünf Jahre hindurch in einem Glasgefäß der Sonnenstrahlung aussetzte. Das intensiv braun gefärbte Produkt wurde mit CH_2N_2 methyliert und chromatographisch aufgetrennt; dabei erhielt man neben Colchicin und Isocolchicin eine braune, amorphe, nicht näher charakterisierte, aber offenbar recht polare Substanz.

Später fanden DAUBEN und Mitarbeiter [24], daß α-Tropolon in wäßriger Lösung durch ultraviolettes Licht in 4-Oxo-2-cyclopentenyl-1-essigsäure überführt wird. Bei der Bestrahlung in Äthanol [24] wird der Äthylester dieser Säure gebildet; der Methylester entsteht, wenn α-Tropolonmethyläther in Wasser belichtet wird [25].

Nach DAUBEN, CHAPMAN und Mitarb. [26a,b] verläuft die Reaktion über zwei isomere Bicyclo[3.2.0]heptadiene als stabile Zwischenstoffe:



Obwohl die beiden Zwischenprodukte bisher nur im Falle des Tropolonmethyläthers und seiner 4- bzw. 6-Methyl-Derivate gefaßt wurden, ist es nach den Ergebnissen der genannten Autoren recht wahrscheinlich, daß Tropolon auf dem gleichen Wege photochemisch umgewandelt wird wie sein Methyläther.

---

* Tropolon besitzt die Struktur eines planaren, fast regulären 7-Ringes [13] und eine Resonanzenergie von 47 (ber.[22]); 31 (ber.[11]); 28.6[10]; 36[23] Kcal/Mol.

Im folgenden sind meine eigenen Arbeiten über das Colchicein beschrieben.

T 2.1 Darstellung des Colchiceins

Colchicein wurde durch zweistündige Hydrolyse von Colchicin mit 0.1n HCl bei ca. 95°C hergestellt. Die Ausbeute an Reinsubstanz betrug 79% d.Th. Zur Darstellung eines lösungsmittelfreien Präparats war dreitägiges Trocknen im Hochvakuum bei 110° erforderlich; die Trocknung bei nur 80° lieferte ein Produkt, das noch etwa ein halbes Mol Kristallwasser enthielt.

T 2.2 Photoisomerisierung des Colchiceins

T 2.2.1 Ultraviolettspektroskopische Verfolgung der Photoisomerisierung

(E 22.1.1) Bei der Verfolgung der Änderung der Ultraviolettabsorption einer 2×10^{-5}molaren methanolischen Lösung des Colchiceins in Abhängigkeit von der Belichtungszeit (Hg-Hochdruckbrenner; Glasoptik, durchlässig $\leq 33 \times 10^3 cm^{-1}$) zeigt sich bereits, daß das Colchicein photochemisch rasch verändert wird.

Unter Ausbildung zweier isosbestischer Punkte (33.3 und $39.1 \times 10^3 cm^{-1}$), die darauf hinweisen, daß hier eine stöchiometrische [27,28] Umwandlung abläuft, entsteht innerhalb einer Minute ein neues, dem des ß-Lumicolchicins gleichendes und gegenüber dem des Colchiceins kurzwellig verschobenes, dreibandiges Spektrum (Abb. T 2-1).

Bei weiterer Belichtung tritt nun mit wesentlich geringerer Reaktionsgeschwindigkeit (innerhalb von 67 min.) eine erneute Veränderung des Absorptionsverlaufs auf: das schwache Maximum bei $29.3 \times 10^3 cm^{-1}$ wird abgebaut, und die Hauptmaxima werden etwas in langwelligem Sinne verschoben (Abb. T 2-2). Hierbei bildet sich nur ein isosbestischer Punkt bei 36.5 aus. Das nun vorliegende Spektrum gleicht dem des α-Lumicolchicins, ändert sich aber im Gegensatz zu diesem bei

längerer Belichtung unter den genannten Bedingungen nicht mehr*.

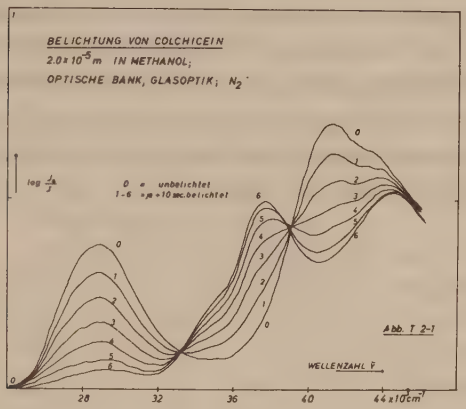


Abb. T 2-1

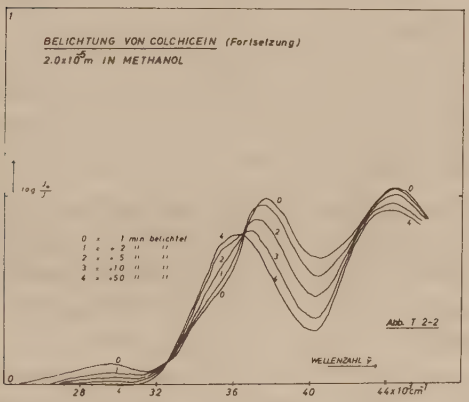


Abb. T 2-2

(E 22.12) Grundsätzlich gleiche spektrale Effekte beobachtet man beim Belichten in Chloroform-Lösung; die Reaktionsgeschwindigkeit ist hier jedoch um den Faktor 2 bzw. 7 (für die zweite, langsamere Reaktionsstufe) höher.

Aus diesen experimentell einfach durchzuführenden Vorversuchen geht bereits hervor, daß Colchicein beim Belichten mindestens zwei Produkte mit unterschiedlichen Absorptionseigenschaften bildet; dabei entsteht das zweite wahrscheinlich nicht direkt aus Colchicein, sondern in einer

* Vgl. dazu E 23.2.1.1

photochemischen Sukzessivreaktion (vgl.[29]) als Folgeprodukt des ersten. Bei der Photoisomerisierung des Colchicins unter spektroskopischer Kontrolle (vgl. T 1.1.1) wurde dagegen die Bildung des Sukzessivprodukts α-Lumicolchicin aus dem zunächst entstehenden ß-Lumicolchicin nicht beobachtet.

(E 22.3) Auch beim Belichten einer Lösung von Colchicein in 0.1n methanolischer Kalilauge ergab sich eine Veränderung des UV-Spektrums (Abb. T 2-3). Das in diesem Medium vorliegende

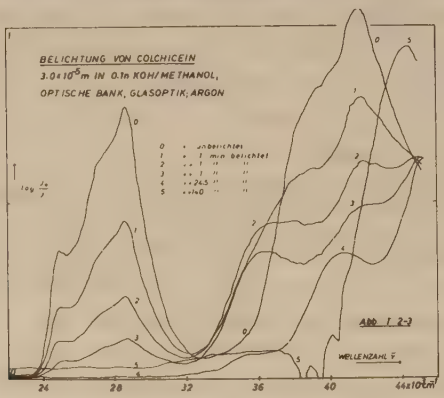


Abb. T 2-3

Colchicein-Anion, das in Analogie zu dem des Tropolons [22] eine größere Resonanzenergie als die neutrale Molekel besitzen sollte, ist also ebenfalls einer Photoreaktion zugänglich. Versuche zur Isolierung der dabei entstehenden Produkte stehen noch aus.

T 2.2.2 Polarimetrische Verfolgung der Photoisomerisierung. Isolierung der Lumicolchiceine A und B im 100mg-Maßstab.

Weitere Informationen über den Verlauf der Photoreaktion des Colchiceins und die Natur der dabei entstehenden Produkte vermittelte die Verfolgung der Rotationsänderung in Abhängigkeit von der Belichtungszeit (Hg-Brenner, Glasoptik, O_2-Ausschluß).

Beim Belichten ca. 10^{-2}molarer methanolischer oder chloroformischer Colchicein-Lösungen im Polarimeterrohr stieg

die anfangs negative Drehung (vgl. Tab. A-2, S.296) zunächst bis zu einem im positiven Bereich liegenden Maximum an und fiel anschließend auf einen konstant bleibenden negativen Wert ab.

Aus diesem Bild muß ebenso wie aus der spektralen Verschiebung (s.o.) gefolgert werden, daß Colchicein mindestens zwei verschiedene Produkte mit unterschiedlicher Lichtabsorption und Drehung liefert, deren eines positiv, das andere aber negativ dreht.

Tatsächlich gelang es mir nun beim Aufarbeiten einer
(E 2221) belichteten Lösung im Rotationsmaximum, mit 53% d.Th. Ausbeute eine positiv drehende Substanz vom Fp. 146-47° zu iso-
(E 2222) lieren; in ausbelichteten Lösungen ($CHCl_3$ oder Methanol)
(E 2223) fand ich dagegen eine negativ drehende Substanz (41.3 bzw. 65.5% d.Th.) vom Fp. 230-33°(Z.).

Nach den Ergebnissen der Elementaranalyse handelte es sich dabei um Isomere des Colchiceins mit der Zusammensetzung $(C_{21}H_{23}NO_6)_x$*; die niedrigschmelzende Verbindung enthielt noch ein halbes Mol Kristallwasser**.

Die Spektren der beiden neuen Photoprodukte sind denen des ß- bzw. α-Lumicolchicins sehr ähnlich***. Aus Analogiegründen wurde die positiv drehende Verbindung "Lumicolchicein B" ("LC B"), die negativ drehende "Lumicolchicein A" ("LC A") genannt.

In einem weiteren Versuch in Methanol arbeitete ich die
(E 2224) belichtete Lösung wieder im Maximum der Rotation auf und erhielt 70.3% d.Th. Lumicolchicein B (Fp. 146-147.5°); daneben isolierte ich auch eine kleine Menge (5% d.Th.) Lumicolchicein A.

---

* Zur Frage der Molekulargewichte vgl. T 2.5.1 und .2.

** Dieses Produkt wurde von mir zunächst irrtümlich als rein angesehen [30]; später konnte ich mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie zeigen, daß es - obwohl reproduzierbar darzustellen und scharf schmelzend - noch Lumicolchicein A enthielt. Über die Daten reinen Lumicolchiceins B s. S. 89 u. 94 .

*** UV-Spektren s. Tab. A-2; IR-Spektren s. T 9.1 und A 5.

T 2.2.3 Polarimetrische und dünnschichtchromatographische Verfolgung der Photoisomerisierung des Colchiceins

Die Frage nach der Reihenfolge der Bildung von Lumicolchicein A und Lumicolchicein B aus Colchicein konnte ich mit Hilfe der dünnschichtchromatographischen* Verfolgung der Photoreaktion beantworten.

Ich benutzte die gleiche Versuchsanordnung wie bei T 2.2.2, entnahm dem Reaktionsgefäß aber von Zeit zu Zeit wenige mm^3 Probelösung, die ich sofort dsc auftrennte. Als Vergleichssubstanzen benutzte ich Colchicein und in früheren Versuchen isoliertes LC B und LC A. Auf diese Weise konnte ich zu jedem beliebigen Zeitpunkt die Zusammensetzung der belichteten Lösung qualitativ und - bei normierter Arbeitsweise - auch "halbquantitativ" bestimmen.

Während der ersten 37 h der Belichtung (2.6×10^{-2} molar
(E 223.1) in Methanol) beobachtete ich nur die Bildung von LC B; dann trat auch LC A auf, bis nach 74 h neben Colchicein etwa gleiche Mengen LC A und LC B vorlagen. Das Rotationsmaximum lag bei 82 h (Abb. T 2-4). Nach 105 h ließ sich kein Colchicein mehr nachweisen, die LC A-Menge nahm aber auf Kosten des LC B weiter zu, bis die Lösung am Schluß des Versuchs, nach 145.7 h, eine konstante negative Rotation erreicht hatte und nur noch LC A enthielt. Dementsprechend erhielt ich bei der Aufarbeitung als einziges Produkt LC A mit einer Ausbeute von 76% d.Th.

Ich wiederholte diesen Versuch, arbeitete die Lösung
(E 223.2) diesmal aber bereits auf, als die Rotation das positive Maximum erreicht hatte und die dsc Analyse anzeigte, daß außer Colchicein etwa gleiche Mengen LC A und LC B vorlagen. Bei der Kristallisation des Eindampfrückstands erhielt ich mit 22.8% d.Th. eine farblose Substanz vom Fp. 212-13° (Z.), die nach erneuter Kristallisation bei 205-207° (Z.) schmolz**.

---

* Abkürzung: "dsc"; für Dünnschichtchromatogramm oder Dünnschichtchromatographie: "DSC". Die Methodik ist unter A 3.1 beschrieben.

** Die Erniedrigung des Fp. durch Umkristallisation ist auf eine geringe Verunreinigung des Rohprodukts mit dem höher schmelzenden LC A zurückzuführen.

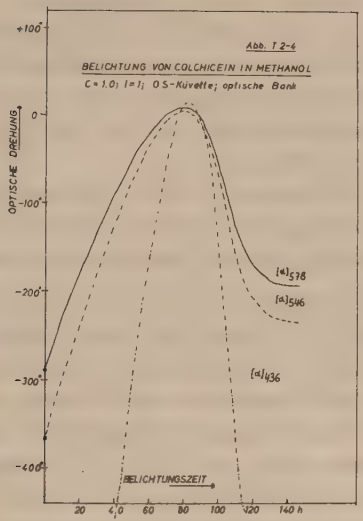


Abb. T 2-4

Dieses Produkt erwies sich dünnschichtchromatographisch als identisch* mit dem Hauptbestandteil des früher isolierten, LC A-haltigen** LC B vom Fp. 147°; dementsprechend zeigte es eine höhere spezifische Drehung ($[\alpha]_{578}$ + 416.9 gegenüber + 159.0°) als letzteres. Ein Vergleich der IR-Spektren zeigt, daß einige Banden, die im Spektrum des früheren Produkts, nicht aber in dem des neuen auftreten, auf Beimengungen von LC A zurückgeführt werden müssen. Das neue Produkt ist deshalb als r e i n e s Lumicolchicein B anzusehen.

Um nun trotz der relativ niedrigen Einwaage bei diesem Versuch (250 mg) eine verläßliche Aussage über die quantitative Zusammensetzung des Reaktionsgemischs*** im positiven

---

* Es ist deshalb ausgeschlossen, daß die Substanz etwa ein dem γ-Lumicolchicin analoges Stereoisomeres des bei 147° schmelzenden Produkts darstellt. ß- und γ-Lumicolchicin lassen sich dsc ohne weiteres trennen.

** Vgl. zweite Fußnote auf S. 87.

*** Der dsc Befund (etwa gleich viel LC A und B) und das Ergebnis der Trennung durch Kristallisation bei dem analogen Versuch E 2224 (5% LC A, 70% LC B) stimmen nicht überein; jedoch muß in Rechnung gestellt werden, daß letzteres (Fp. 147.5°) noch LC A enthielt.

Rotationsmaximum machen zu können, trennte ich die LC B-Kristallisationsfiltrate durch horizontale Chromatographie im Cellophanschlauch* und identifizierte die einzelnen Fraktionen der Säule dünnschichtchromatographisch. Auf diese Weise erhielt ich folgende Gesamtausbeuten, das vor der Chromatographie abgetrennte LC B eingerechnet:
30.4% Lumicolchicein A, 50.0% Lumicolchicein B und weniger als 8.4% nicht umgesetztes Colchicein, das mit unbekanntem, braunem, sehr polarem Zersetzungsprodukt verunreinigt war.

Die dünnschichtchromatographische Verfolgung der Colchicein-Photoisomerisierung bestätigt somit die schon aus der spektroskopischen und polarimetrischen Kontrolle der Reaktion gewonnene Vorstellung: LC B erscheint als erstes Produkt; LC A erreicht die zum dsc Nachweis nötige Konzentration von etwa 0.01%** frühestens nach 37 Belichtungsstunden. Zu diesem Zeitpunkt enthält die Lösung bereits ca. 34%*** LC B (bez. auf eingesetztes Colchicein). Da auch noch nach dem Verschwinden des Colchiceins aus der Lösung LC A gebildet wird, und zwar aus LC B, denn eine dritte Substanz ist nicht anwesend, ist die Annahme unwahrscheinlich, LC A könne möglicherweise sowohl langsam aus Colchicein wie schnell aus LC B entstehen. Im Kap. T 2.3.1 werde ich zeigen, daß der Übergang LC B $\xrightarrow{h\nu}$ LC A rasch und quantitativ verläuft. Die demgegenüber zunächst kritisch stimmende Tatsache, daß die LC A-Bildung erst einsetzt, wenn LC B schon in relativ hoher Konzentration vorliegt (s.o.), wird bei einer Betrachtung der ultraviolettspektroskopischen Eigenschaften der Reaktionslösung erklärlich: Unter den Versuchsbedingungen kann nur die Absorption der langwelligen Maxima der beteiligten Verbindungen (vgl. Abb. T 2-5a/b u. T 2-6; Tab. A-2, S.296) zu einer

---

* Die Methodik ist unter A 3.2 beschrieben.

** Noch 0.1 mg Substanz pro ml, entsprechend einer 0.01%igen Lösung, können ohne Anreicherung dsc nachgewiesen werden.

*** Bei einer Einwaage von 250 mg Colchicein in 25 ml Methanol betrug die gebildete Gesamtmenge LC A daher im Zeitpunkt des ersten Nachweises höchstens 2.5 mg.
Aus der Rotation berechnet unter der Annahme, daß nur LC B und Colchicein in der Lösung vorlagen.

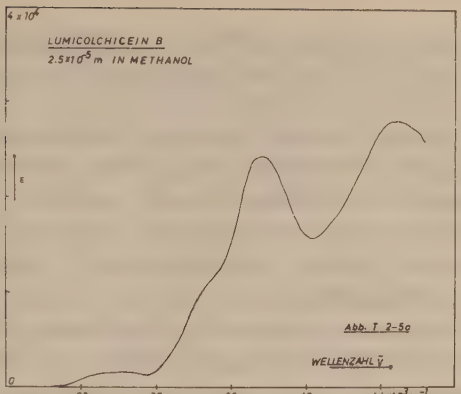


Abb. T 2-5a

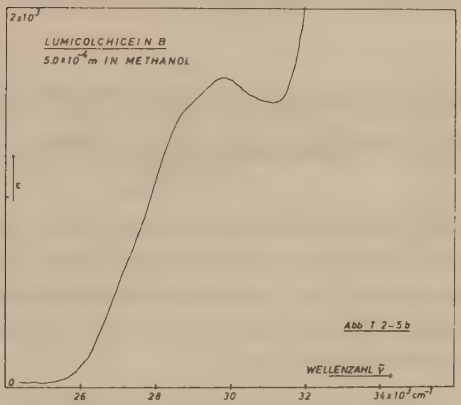


Abb. T 2-5b

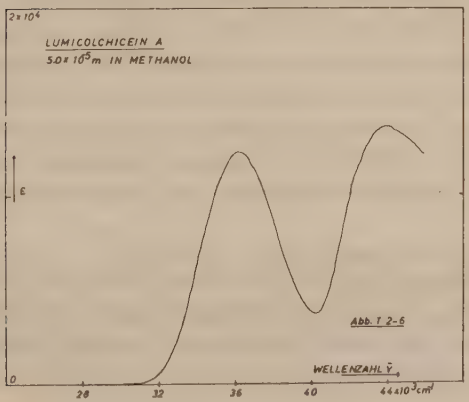


Abb. T 2-6

Photoreaktion führen, da die verwendete Glasoptik nur Frequenzen unterhalb $33x10^3 cm^{-1}$ in das Reaktionsgefäß eintreten läßt. Somit können nur die intensive Bande des Colchiceins bei 28.8(log ε 4.28) und die schwachen Lumicolchicein B-Banden bei 29.6(log ε 3.21) und 28.5-29.0(log ε 3.18; Inflexion) genutzt werden*. In diesem Bereich emittiert die Hg-Hochdrucklampe HP 125 W bei 24.5/7, 27.3, 29.9 und 32.0 $x10^3 cm^{-1}$ (vgl. Abb. A-5, S.292). Lumicolchicein B liegt also in bezug auf seine Lichtabsorption völlig im Schatten des Colchiceins und hat nur wenig Chancen, photochemisch angeregt zu werden, bevor nicht seine Konzentration auf ein gewisses Maß angewachsen ist. Daher wirkt das Colchicein als Lichtfilter und hemmt die Bildung von LC A aus LC B.

T 2.2.4 Photoisomerisierung des Colchiceins im präparativen Maßstab

T 2.2.4.1 Darstellung des Lumicolchiceins A bei verschiedenen Konzentrationen

Da ich nun den Verlauf der Photoreaktion und die wichtigsten Eigenschaften der beiden Lumicolchiceine kannte, konnte ich deren Darstellung im präparativen Maßstab durchführen. Gleichzeitig wollte ich den Einfluß der Verdünnung auf den Reaktionsablauf untersuchen.

Ich arbeitete in einer gläsernen Tauchlampenapparatur mit magnetischer Rührung unter Argon und entnahm von Zeit zu Zeit Proben, die ich polarimetrisch und dsc untersuchte. Zunächst belichtete ich wieder eine $2.6x10^{-2}$molare methano-
(E 224.1.1) lische Colchicein-Lösung so lange, bis sie (nach 18 h) nur noch LC A enthielt. Ich erhielt reineres Lumicolchicein A ($[\alpha]_{578}$ -186.8°; Fp. 244°(Z.)) in höherer Ausbeute (79.5% d.Th.) als bei den früheren Versuchen im 100mg-Maßstab. Das

---

* LC A ist unter diesen Bedingungen photostabil (vgl.E 232.1.1). Vermutlich ist dieses die Ursache dafür, daß LC A noch in Gegenwart des Lichtfilters Colchicein aus LC B entstehen kann. Unter analogen Bedingungen ließ sich die Bildung des lichtempfindlichen α-Lumicolchicins aus ß-Lumicolchicin erst nachweisen, nachdem praktisch alles Colchicin in ß-Lumicolchicin übergegangen war (vgl. T 1.2.4).

Auftreten anderer Produkte als LC B und LC A während der Belichtung beobachtete ich bei dieser Konzentration nicht.

(E 22412) Auch beim Belichten einer 2.6×10^{-3}molaren Colchicein-Lösung (Abb. T 2-7) entstanden LC B und LC A, dessen Menge auf Kosten des LC B zunahm. Nach dem Verschwinden des Colchiceins, aber noch vor dem völligen Umsatz des LC B, traten hier jedoch im DSC zwei polare, scharfe Flecken ergebende Stoffe auf, deren Identität bisher ungeklärt ist, da sie nur in sehr kleiner Menge (aus dem DSC geschätzt: $\leq$ 5%) gebildet wurden. Sie können Folgeprodukte sowohl des LC A wie des LC B darstellen. Bei der Aufarbeitung erhielt ich wieder nur LC A.

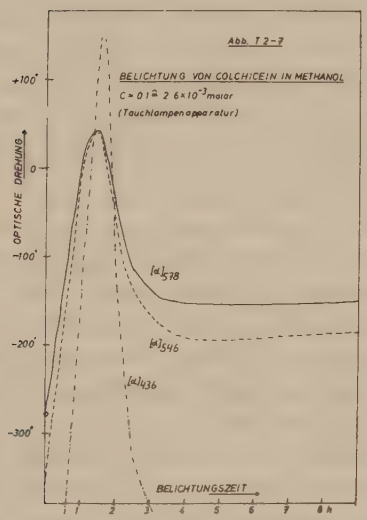


Abb. T 2-7

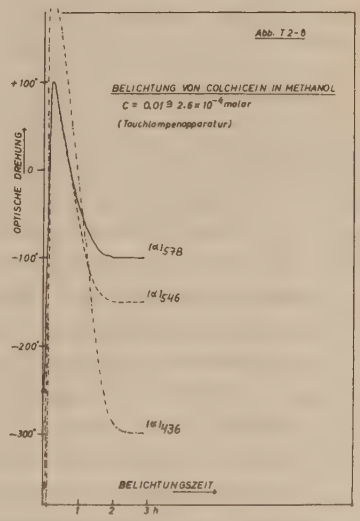


Abb. T 2-8

(E 22413) Schließlich verfolgte ich die Reaktion auch in 2.6×10^{-4}-molarer Lösung (Abb. T 2-8) bei einer Einwaage von 50 mg Substanz in 500 ml Methanol. Auch bei dieser Konzentration ging das LC B völlig in LC A über. Neben den Flecken von LC A und

LC B erschienen im DSC zwei unbekannte, mit den im vorhergehenden Versuch beobachteten nicht identische Flecken. Die LC A-Konzentration nahm bis zum vollständigen Umsatz des LC B zu, fiel dann aber unter die Nachweisgrenze, während die Konzentration der unbekannten Produkte zunahm.

Das Gemisch dieser Produkte isolierte ich als ein gelbliches, negativ drehendes Pulver (18 mg) vom Fp. 104-108°. Seine UV-Maxima (38.7, 45.4) liegen kürzerwellig als die des Colchiceins und der Lumicolchiceine. Wegen des stark polaren Charakters und des IR-Spektrums* der Substanz halte ich es für möglich, daß hier eine mit anderen Produkten verunreinigte Säure vorliegt.

T 2.2.4.2 Darstellung des Lumicolchiceins B neben Lumicolchicein A

Da ich keine bessere Darstellungsmöglichkeit** für das LC B fand als die Photoisomerisierung des Colchiceins, war die präparative Trennung des im Rotationsmaximum vorliegenden Gemisches aus Colchicein, Lumicolchicein A und Lumicolchicein B nicht zu umgehen.

Durch Chromatographie an neutralem Kieselgel zerlegte (E 22421) ich das Rohprodukt zunächst in LC B (45% d.Th.)***, ein Gemisch von LC A und Colchicein (38%) und Colchicein (1.5%). Die Identifizierung der einzelnen eluierten Fraktionen geschah wieder polarimetrisch und dünnschichtchromatographisch.

Das nach der Kristallisation in Form farbloser langer Nadeln angefallene LC B (Fp.210-13°(Z.); $[\alpha]_{578}$ +409.0°) war dsc und spektroskopisch identisch mit dem früher im 100mg-Maßstab hergestellten Präparat (vgl. S. 89). Durch Trocknung bei 80° im Hochvakuum wurde es frei von Kristallwasser

---

* Breite Absorption bei 2630 bis 2380 cm^{-1}; Carbonylabsorption bei 1739cm^{-1}. (LC A:1770; LC B:1712 cm^{-1}).

** Die thermische Isomerisierung des LC A lieferte maximal 32% d.Th. LC B (E 2424).

*** Die Ausbeuten beziehen sich auf die Gesamtauswaage der Chromatographie (3.332g bei 3.000g Colchicein-Einwaage bei Versuch E 22421).

erhalten; seine Elementarzusammensetzung ist mit der des Colchiceins oder Lumicolchiceins A identisch.

Die LC A-Colchicein-Fraktion wurde durch Filtration über Aluminiumoxyd von dunklen, wahrscheinlich durch Reaktion des Colchiceins mit Eisenspuren entstandenen Verunreinigungen befreit und durch Nachbelichtung quantitativ in LC A umgewandelt.

Die Wiederholung des Versuchs ergab 48% Lumicolchicein B
(E 22422) und 45% Lumicolchicein A-Colchicein-Gemisch.

T 2.3 Photochemische Reaktionen der Lumicolchiceine

T 2.3.1 Photoisomerisierung des Lumicolchiceins B

Auf Grund der oben beschriebenen Ergebnisse konnte es bereits als sehr wahrscheinlich gelten, daß das als Endprodukt der Photoisomerisierung des Colchiceins isolierte Lumicolchicein A durch Isomerisierung seines Vorläufers, des Lumicolchiceins B, entsteht. Die folgenden Versuche beweisen nun, daß diese Reaktion unter den Bedingungen der Colchicein-Photoisomerisierung ablaufen m u ß, weil das LC B photochemisch instabil ist.

Bei der Verfolgung der Änderung des UV-Spektrums einer
(E 23.1.1) 10^{-5}molaren methanolischen LC B-Lösung in Abhängigkeit von der Belichtungszeit (Hg-Lampe, Glasoptik) beobachtete ich die gleiche spektrale Verschiebung wie in der zweiten Reaktionsphase der Belichtung von Colchicein unter analogen Bedingungen (T 2.2.1); ebenso wie dort entstand schließlich das Spektrum des Lumicolchiceins A (Abb. T 2-10 a/b). Völlig analog verlief die spektrale Veränderung in Isopropanol, Dimethylsulfoxyd oder Dioxan als Lösungsmittel.

In 1.2-Propylenglykol* oder Gemischen aus mehr als 10% 1.2-Propylenglykol und Methanol konnte die Photoreaktion LC B $\xrightarrow{h\nu}$ LC A anhand des UV-Spektrums nicht beobachtet werden. Die Zugabe von 1.2-Propylenglykol zu methanolischen

---

* 1.2-Propylenglykol (SCHUCHARDT z.Chrom.) hatte sich in Vorversuchen als ein für Belichtungen und spektroskopische Messungen bei tiefer Temperatur sehr gut geeignetes Lösungsmittel erwiesen. Bei der Temperatur von Trockeneis/Aceton ist es glasartig erstarrt, transparent (Grenze des meßbaren Bereichs im UV: $44 \times 10^3 cm^{-1}$) und neigt nicht zum Kristallisieren.

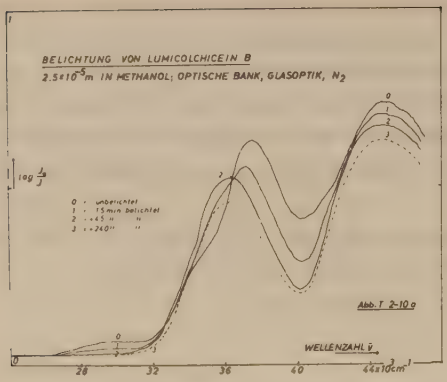


Abb. T 2-10a

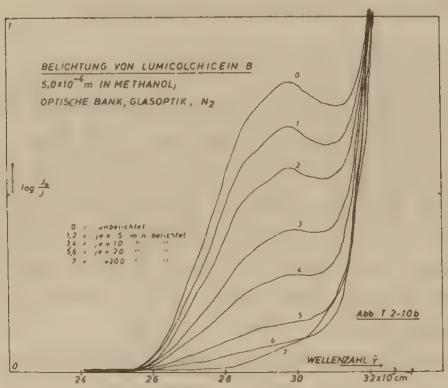


Abb. T 2-10b

LC B-Lösungen verschiebt das langwellige Absorptionsmaximum des LC B stark langwellig von 37.5 auf 36.5x10^{3}cm^{-1}. Beim Belichten von LC B (10^{-5}-10^{-4}molar) in 1.2-Propylenglykol mit Hg-Licht durch eine Glas- oder Quarzoptik trat lediglich Extinktionsabfall und schwache langwellige Verschiebung des Maximums ein (60 min. durch Glasoptik: 36.3 (4.24); vorher: 36.5(4.33)), das Spektrum des Lumicolchiceins A (in 1.2-Propylenglykol 36.1(4.26) statt 36.2 in Methanol) entstand jedoch nicht. Die langwelligen UV-Maxima des Colchiceins und der Lumicolchicine liegen ebenso wie das des LC A in 1.2-Propylenglykol nicht oder höchstens 0.2x10^{3}cm^{-1} (ß-Lumicolchicin) langwelliger als in Methanol.

(E 23.12) Die Rotation einer 10^{-2}molaren LC B-Lösung fiel beim Belichten im Polarimeterrohr rasch in den negativen Bereich ab (Abb. T 2-9); nach dem Umkristallisieren des Eindampfrück-

stands erhielt ich reines Lumicolchicein A mit 92.5% Ausbeute.

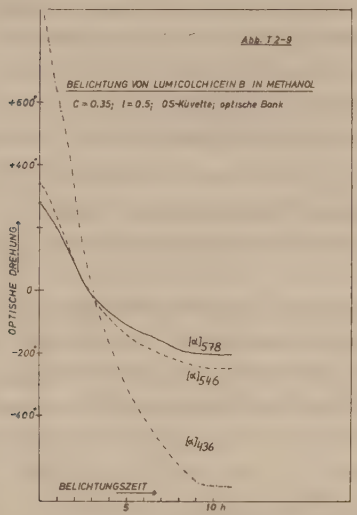


Abb. T 2-9

G.O.SCHENCK und Mitarb. haben in einer Reihe von Fällen durch benzophenon-sensibilisierte Photoreaktion Cyclodimere (z.B. des Dimethylmaleinsäureanhydrids [31]) dargestellt, die ohne Sensibilisator nicht oder nur in geringer Ausbeute gefaßt werden können. Ferner erhielten sie [32] bei der Bestrahlung von Cumarin in Benzol mit Benzophenon-Zusatz andere Dimere (trans-Kopf-Kopf neben wenig trans-Kopf-Schwanz) als ohne Benzophenon (cis-Kopf-Kopf).

Da auch LC B (Strukturbeweis s. T 2.5.1) zu einer solchen cyclischen Dimerisation fähig sein könnte, hielt ich es für möglich, daß bei der Belichtung von LC B in Gegenwart von Benzophenon entweder die LC A-Bildung beschleunigt ablaufen oder ein anderes Produkt auftreten würde, etwa ein Stereoisomeres des Lumicolchiceins A. Ich belichtete daher Mischungen äqui-
(E 2.3.1.3) molarer (10^{-5}m) LC B- und Benzophenon-Lösungen. Jedoch konnte ich weder durch Bestrahlung mit den Hg-Linien unterhalb 33x $10^3 cm^{-1}$ noch mit dem vollen Spektrum der Hg-Hochdrucklampe oder mit einer Hg-Niederdrucklampe (Emission bei 254 mμ; Einstrahlung in das Benzophenon-Maximum bei $\underline{39.5}$x$10^3 cm^{-1}$) die bei der Bildung von LC A zu erwartende spektrale Verschiebung erreichen.

Bei der Belichtung von LC B-Lösungen mit den beiden letztgenannten Lichtquellen o h n e Benzophenon-Zusatz beobachtete ich ebenfalls keine LC A-Bildung, sondern lediglich Extinktionsabfall ohne spektrale Verschiebung.

Die photochemische Bildung des Lumicolchiceins A aus Lumicolchicein B tritt also nur im langwelligen ($\leq$ ca.33×10^3 cm^{-1}) UV-Licht ein. Benzophenon verhindert die Reaktion.

Nimmt man an, daß LC A und α-Lumicolchicin (vgl. T 1.5 und .6) Dimere des LC B bzw. des ß-Lumicolchicins sind, dann sollte es möglich sein, ein "gemischtes" Dimeres "B-ß" herzustellen*.

(E 23.1.4) Ich belichtete deshalb eine äquimolare Mengen ß-Lumicolchicin und LC B enthaltende Lösung (10^{-2}molar, Methanol) durch eine Glasoptik und verfolgte die Reaktion polarimetrisch und dünnschichtchromatographisch. Bereits nach kurzer Zeit konnte ich LC A nachweisen, dessen Menge sich vergrößerte, bis die Lösung nur noch ß-Lumicolchicin und LC A enthielt. Die Rotation sank dabei auf einen negativen Endwert. Durch Nachbelichtung mit kurzwelligem UV-Licht (Quarzoptik) änderte sich dieses Ergebnis nicht mehr. Ein Mischdimeres, dessen R_F-Wert zwischen denen von α-Lumicolchicin und LC A liegen müßte, trat im DSC nicht auf.

T 2.3.2 Photochemisches Verhalten des Lumicolchiceins A

Im Gegensatz zum LC B erwies sich das LC A als photochemisch recht stabil. Beim Belichten einer 10^{-5}m methano-

(E 23.2.1.1) lischen Lösung durch eine Glasoptik unter ultraviolettspektroskopischer Kontrolle war erst nach 16.5 h eine leichte Extinktionserhöhung bei $29.6 \times 10^3 cm^{-1}$** zu beobachten, daneben eine geringe, von Verbreiterung und Extinktionsabfall begleitete kurzwellige Verschiebung der Absorptionsbanden.

---

* Sowohl Cumarin [32] wie Inden [31] bilden in benzophenonsensibilisierter Photoreaktion Dimere. Beim Belichten einer an Cumarin und Inden äquimolaren Lösung entsteht ein Mischdimeres, das Indeno-cumarino-cyclobutan [31].

** Bei dieser Wellenzahl liegt das langwellige Maximum des Lumicolchiceins B ($\log\varepsilon$ 3.21); der $\log\varepsilon$-Wert des LC A an dieser Stelle beträgt $\leq$2.7.

Als eine gleiche Lösung durch eine Quarzoptik bestrahlt
(E 23212) wurde, trat ein dem beschriebenen etwa gleicher Effekt bereits nach 15 min. ein. Bei längerer Belichtung erfolgte keine stärkere spektrale Verschiebung, sondern nur eine weitere Verflachung der Banden.

Die Bestrahlung mit dem Hg-Niederdruckbrenner (Emission
(E 23213) praktisch ausschließlich bei 254 mμ) brachte ein ähnliches Ergebnis.

Bei keinem dieser Versuche entstand ein dem LC B entsprechendes Spektrum. Lediglich die Erhöhung der Extinktion bei $29.6 \times 10^{3} cm^{-1}$ und die schwache kurzwellige Verschiebung der Maxima können als Indiz dafür gewertet werden, daß bei der Belichtung des Lumicolchiceins A neben Zersetzungsprodukten unbekannter Natur eine kleine Menge Lumicolchicein B oder eine Substanz mit ähnlicher UV-Absorption gebildet wird.

Beim Belichten einer 10^{-2}molaren LC A-Lösung durch Quarz
(E 23222) unter polarimetrischer und dsc Kontrolle war, dem beschriebenen spektroskopischen Befund entsprechend, nach 46 h eine Spur LC B nachzuweisen, dessen Konzentration nicht weiter zunahm. Die Rotation stieg zuerst an, fiel dann aber wieder ab, ohne den positiven Bereich erreicht zu haben. Nach mehr als 100 h Belichtungszeit war wegen der in zunehmendem Maße entstehenden Zersetzungsprodukte, die im DSC braune Streifen ergaben, keine chromatographisch definierbare Substanz mehr nachzuweisen.

T 2.3.3 Photochemisches Verhalten der Lumicolchiceine und des Colchiceins im adsorbierten Zustand

Mit einigen orientierenden Versuchen verglich ich das photochemische Verhalten der Lumicolchiceine, Lumicolchicine, des Colchiceins und Colchicins im adsorbierten Zustand auf DSC-Platten (Kieselgel G). Verdünnte Lösungen dieser Stoffe gab ich auf die Startlinie einer Platte, entfernte das Lösungsmittel, belichtete die Platte auf der optischen Bank

und entwickelte sie, nachdem ich die nötigen (unbelichteten) Vergleichssubstanzen aufgetragen hatte*. Dabei hoffte ich, weitere Photoprodukte auffinden zu können.

Ich belichtete zunächst durch ein unterhalb $33 \times 10^3 cm^{-1}$
(E 2331) durchlässiges Filterglas: nach 1 h waren Colchicin und α-Lumicolchicin zu etwa 50% in ß-Lumicolchicin übergegangen, während LC B ein noch unbekanntes polares Produkt und γ-Lumicolchicin und Demecolcin kleine Mengen im Startfleck verbleibender Substanzen gebildet hatten. Colchicein, ß-Lumicolchicin und LC A waren dagegen unverändert geblieben.

Nach einstündiger Belichtung mit dem vollen Spektrum des
(E 2332) Hg-Brenners bot sich etwa das gleiche Bild, jedoch waren auch aus LC A und ß-Lumicolchicin kleine Mengen stark polarer Stoffe entstanden.

Nach einstündiger Belichtung mit einem Niederdruckbren-
(E 2333) ner (Emission bei 254 mμ) hatten sich ausschließlich α-Lumicolchicin und LC B in der beschriebenen Weise verändert.

T 2.4 Thermisches Verhalten der Lumicolchiceine

T 2.4.1 Thermisches Verhalten des Lumicolchiceins B

Lumicolchicein B entsteht unmittelbar durch Photoisomerisierung des Colchiceins und ist deshalb und wegen seiner spektroskopischen Eigenschaften offenbar ein Analogon des

---

* Diese Methode bietet eine Reihe von Anwendungsmöglichkeiten: Bei Verwendung genügend verdünnter Lösungen und grösserer Adsorptionsflächen könnten z.B. bimolekulare Reaktionen zugunsten monomolekularer unterdrückt werden, ähnlich wie beim Bestrahlen fester Lösungen bei tiefer Temperatur. Ferner könnte es von Interesse sein, den Einfluß verschieden aktiver Adsorbenzien auf die Photoreaktion des Adsorbats zu studieren. Solche Verfahren sind natürlich nicht unbekannt: R.R.HENTZ [33] untersuchte z.B. die Abhängigkeit der Benzolausbeute bei der strahlenchemischen (Co-60) Dealkylierung adsorbierten Isopropyl- benzols vom Grad der Oberflächenbesetzung. Der Vorteil bei der Verwendung der DSC-Platten besteht aber darin, daß solche Versuche im Mikromaßstab ausgeführt und die Produkte nach ihrer Auftrennung außer chromatographisch auch massen- oder uv-spektroskopisch charakterisiert werden können.

ß-Lumicolchicins .

Es war daher wichtig zu prüfen, ob LC B ebenso wie ß-Lumicolchicin (vgl. T 1.3.1) und andere durch photochemische Valenzisomerisierung von Tropolon-Derivaten zugängliche Verbindungen (vgl. Tab. T 1-1) thermisch in eine troponoide Verbindung zurückverwandelt werden kann.

Ich erhitzte deshalb kleine Proben (je etwa 2-4 mg) Lumicolchicein B im Glührörchen unter Argon kurzzeitig (10 bis 300 sec.) im Salzbad auf Temperaturen zwischen 250 und 380° und untersuchte sie anschließend mittels $FeCl_3$-Reaktion und Dünnschichtchromatographie auf Colchicein und andere möglicherweise entstandene Verbindungen. Es gelang mir jedoch nicht, irgendein dünnschichtchromatographisch definierbares Produkt außer Lumicolchicein B nachzuweisen. Bei 250°(20sec.) trat nur geringfügige Zersetzung, oberhalb 300°(5 min.) oder 330°(1 min.) oder 380°(20 sec.) dagegen vollkommene Zersetzung des Lumicolchiceins B ein.

T 2.4.2 Thermisches Verhalten des Lumicolchiceins A

Lumicolchicein A ist auf Grund seiner Spektren und seiner Entstehung aus Lumicolchicein B als Analogon des thermisch labilen α-Lumicolchicins anzusehen. Es war daher zu erwarten, daß LC A pyrolytisch LC B zurückbilden würde.

(E 2421) Lumicolchicein A blieb jedoch beim 5stündigen Erhitzen in siedendem Xylol (ca. 140°) unverändert und wurde mit 96% Ausbeute zurückgewonnen.

Ich wendete nun das oben (T 2.4.1) beschriebene Verfah-
(E 2422) ren an, um die Beständigkeit des Lumicolchiceins A bei verschiedenen Temperaturen zu prüfen. Dabei ergab sich (vgl. Tabelle T 2-1), daß das LC A erst bei Temperaturen zwischen 230 und 320° teilweise in LC B übergeht. Je höher die angewendete Temperatur lag, desto kürzer mußte die Versuchszeit sein; andernfalls trat die LC B-Ausbeute hinter der an braunem Zersetzungsprodukt zurück. Bei 200° blieb das LC A über 15 min. vollkommen unzersetzt, bei 350° genügten dagegen

5 sec., um es (bzw. das vielleicht zunächst entstandene LC B) quantitativ in braunes Zersetzungsprodukt zu überführen.

Tabelle T 2-1
Pyrolyse des Lumicolchiceins A

Temperatur (°C)	Versuchszeit (sec.)	Pyrolysat (dsc Analyse)		
		LC A	LC B	Farbe
200	60	+	-	fbls.
	300	+	-	-"-
	900	+	-	-"-
230	30	+	-	-"-
	60	+	-	-"-
	300	+	+	bräunlich
	600	+	+	braun
250	10	+	-	fbls.
	30	+	-	bräunlich
	60	+	+	braun
	120	-	+	-"-
	300	-	-	dunkelbraun
280	10	+	+	bräunlich
	30	(+)	+	braun
	60	(+)	-	-"-
300	10	+	+	bräunlich
	30	-	-	braun
	60	-	-	-"-
320	5	+	+	bräunlich
	10	+	+	braun
350	5	-	-	-"-

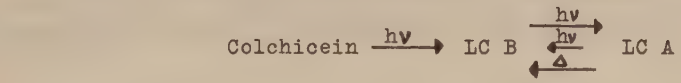
Bei 250°(120 sec.) erhielt ich ein Pyrolysat, das der dsc Analyse zufolge nur LC B und Zersetzungsprodukt, aber kein LC A mehr enthielt.

Nach diesen Vorversuchen erhitzte ich nun eine größere
(E 2423) Menge (105 mg) LC A unter Argon 2.5 min. im Salzbad auf 250°

und trennte das braune Produkt durch horizontale Chromatographie auf. Die Ausbeuten betrugen 18.1% LC B, 22.9% LC A und 48.6% nicht identifiziertes braunes Zersetzungsprodukt.

(E 2424) Um das während der Pyrolyse gebildete LC B laufend aus der heißen Reaktionszone entfernen zu können, benutzte ich beim nächsten Versuch einen Mikrosublimator mit quarzstaubbesintertem Boden als Reaktionsgefäß; den Kühlfinger beschickte ich mit festem Kohlendioxyd. Nach dreistündigem Erhitzen auf 230-265° bei 5×10^{-2} Torr erhielt ich als Sublimat reines LC B mit einer Ausbeute von 31.9% d.Th. Der schwarze Sublimationsrückstand enthielt lediglich teerige Zersetzungsprodukte.

Das folgende Schema faßt die oben beschriebenen photochemischen und thermischen Reaktionen des Colchiceins und der Lumicolchicine zusammen:



T 2.5 Weitere Umsetzungen der Lumicolchiceine

T 2.5.1 Konstitutionsbeweis für das Lumicolchicein B

(E 2511) Bei der katalytischen Hydrierung im Halbmikromaßstab (App. s. A 3.4) mit Raney-Nickel bei Zimmertemperatur und Normaldruck nahm Lumicolchicein B ein Mol Wasserstoff rasch (in 5.3 min.), ein zweites langsam (in 1485 min.) auf; ich erhielt ein unscharf bei 86-88° zerfließendes farbloses Produkt. Beim Trocknen im Vakuum über $CaCl_2$ stieg der Schmelzpunkt auf 83-99°. Das IR-Spektrum dieser Verbindung, die ich im folgenden als "Tetrahydro-lumicolchicein B(kat[alytisch])" bezeichne, zeigt außer der Amidbande keine Carbonylabsorption.

(E 2512) Durch Reduktion des Lumicolchiceins B mit einem 3fachen molaren Überschuß Natriumboranat in Äthanol-Wasser gelangte ich zu einem farblosen, bei 123-30° unscharf zu einer zäh-

flüssigen Schmelze zerfließenden Produkt. Beim Versuch einer katalytischen Hydrierung nahm die Substanz keinen Wasserstoff mehr auf. Ihr IR-Spektrum ist identisch mit dem des Tetrahydro-LC B(kat.); ihre optische Drehung beträgt $[\alpha]_{578}$ -70.8°.

Reduktiv hergestelltes Dihydro-ß-lumicolchicin läßt sich katalytisch zum Tetrahydro-ß-lumicolchicin hydrieren, das auch auf direktem Wege katalytisch aus ß-Lumicolchicin gewonnen werden kann (vgl. E 1.4.1).

LC B ist seinem IR-Spektrum (vgl. T 9.1) und den beiden eben beschriebenen Versuchen zufolge ein ungesättigtes Keton und enthält zwei katalytisch hydrierbare Gruppen; eine davon ist die reduzierbare C=O-Gruppe. Aus der Identität der Spektren der Produkte E 2.5.1.1 und .2 und daraus, daß letzteres - im Gegensatz zum Dihydro-ß-lumicolchicin - nicht weiter hydriert werden kann, folgt, daß auch die Doppelbindung des LC B bei der Reduktion mit Boranat abgesättigt worden ist. Ich nenne das Reduktionsprodukt deshalb "Tetrahydro-LC B(red.).

E.J.FORBES [34] erhielt durch Reduktion des Desmethyldihydro-ß-lumicolchicins ein Glykol in Form eines "gum" bzw. "colourless glass which ... was not separated into its stereoisomers". Dieses Glykol wurde ohne Reinigung und Bestimmung seiner physikalischen Daten (außer IR-Spektrum) weiterverarbeitet.

Ich arbeitete diese Versuche nach (vgl. T 1.4.1) und erhielt die Verbindung - im folgenden kurz "Glykol aus ß-LC" genannt - als ein farbloses Pulver, das zunächst bei 70-90°, nach dem Trocknen im HV/20° bei 85-93° eine zähflüssige Schmelze bildete. Nach einjähriger Lagerung schmolz dasselbe Präparat zwischen 134 und 145°; ich fällte es zweimal aus Ee.-Pä. um und trocknete im HV/20° über $CaCl_2$: nun schmolz es wieder zwischen 84 und 88°. Abkühlen und Wiedererhitzen ergab den gleichen Wert. Als ich die Darstellung wiederholte (das Ausgangsmaterial war laut DSC unverändert geblieben), erhielt ich ein nach IR- und UV-Spektren und DSC mit der älteren Probe identisches Material, das zwischen 119 und 131° schmolz. Sein Drehwert betrug $[\alpha]_{578}$ -72.8°.

In einer Vielzahl von Dünnschichtchromatogrammen auf verschieden aktiven Platten und in verschiedenen Systemen ergaben sowohl das rohe wie das gereinigte Glykol stets nur einen Fleck. Trotz des unscharfen Fp. nehme ich deshalb im Gegensatz zu FORBES an, daß nur e i n e s der möglichen Stereoisomeren vorliegt.

Dieses "Glykol aus ß-Lumicolchicin" (Desmethyltetrahydro-ß-lumicolchicin) erwies sich nun als uv- und ir-spektroskopisch identisch mit den beiden Tetrahydroverbindungen des Lumicolchiceins B.

Alle drei Präparate besitzen negative optische Drehung; die Werte für Tetrahydro-LC B(red.) und das Glykol aus ß-LC sind nahezu identisch ($[\alpha]_{578}$ -70.8 bzw. -72.8°)*. Die Identität der drei Präparate bestätigte auch eine Reihe von Dünnschichtchromatogrammen in verschiedenen Systemen und auf unterschiedlich aktiven Adsorbenzien (Tab. E 2-5). Ich erhielt in allen Fällen von jedem der drei Präparate nur einen scharfen Fleck im DSC und muß daher annehmen, daß alle drei Darstellungsweisen für das Diol ein und dasselbe Stereoisomere liefern. Weiterhin ergaben alle drei Präparate eine positive Reaktion mit Perjodat nach FEIGL, die für 1.2-Glykole charakteristisch ist. Mischungen der drei Präparate ergaben keine Schmelzpunktsdepression; da sie aber alle unscharf schmelzen, stellt dieser Befund keinen Identitätsbeweis dar**.

(E 2.5.3) Einen weiteren Beweis für die Identität von Tetrahydrolumicolchicein B(red.) mit Desmethyltetrahydro-ß-lumicolchicin ergab die Perjodat-Oxydation des ersteren. Dabei entstand ein unscharf bei 85-91° schmelzendes, gelbliches Pulver ($[\alpha]_{578}$ -54.7°), das nach DSC und IR-Spektrum mit dem Oxydationsprodukt des Desmethyltetrahydro-ß-LC identisch ist. Der dsc Vergleich darf nur an frischen Präparaten vorgenommen werden, da sich die Verbindung, die nach FORBES [34] die Konstitution eines bis-Aldehyds*** besitzt, innerhalb einiger

---

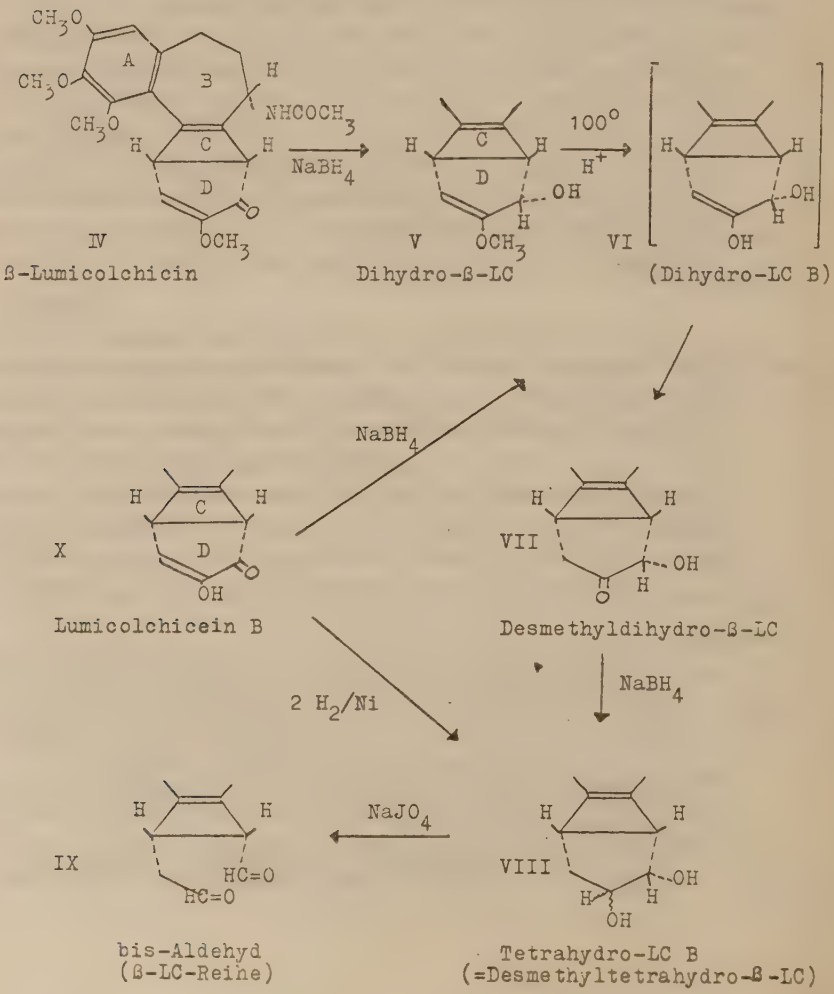
* Da die Drehung außerordentlich empfindlich gegen Verunreinigungen ist, erscheint es gerechtfertigt, den niedrigen Wert für das Tetrahydro-LC B(kat.) ($[\alpha]_{578}$ -16.3°), das nur einmal umkristallisiert wurde, weil es bei der Mikrohydrierung in zu geringer Menge anfiel, lediglich als ein Zeichen geringerer Reinheit anzusehen.

** Auch die Tetrahydroverbindung des ß-Lumicolchicins besitzt - vermutlich infolge Hydratisierung - einen unscharfen Schmelzpunkt. Vgl. T 1.4.1.

*** Vgl. T 1.4.1. FORBES [34] verarbeitete diese Verbindung weiter, ohne ihre physikalischen Daten zu bestimmen.

Tage zu zersetzen beginnt; im Verlaufe eines Jahres hatten sich aus ihr acht dsc nachweisbare Verbindungen gebildet. Der frisch dargestellte Aldehyd war dagegen dsc einheitlich (vgl. Tab. E 2-6).

Die aus den beiden Aldehyd-Präparaten dargestellten bis-2.4-Dinitrophenylhydrazone erwiesen sich ebenfalls sowohl nach Mischschmelzpunkt wie uv- und ir-spektroskopisch als identisch.



Aus diesen Versuchen geht die Konstitution des Lumicolchiceins B hervor: Durch katalytische Hydrierung unter Normalbedingungen, bei denen eine Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts nicht zu erwarten ist, geht LC B in ein Diol über, das Tetrahydro-lumicolchicein B, das auch aus Dihydro-ß-lumicolchicin durch Hydrolyse und anschließende Reduktion erhalten wird. Bei der $NaBH_4$-Reduktion bildet sich das gleiche Diol; das nicht gefaßte primäre Reduktionsprodukt Dihydro-lumicolchicein B, ein Endiol, ist offenbar instabil* und ketonisiert unter den Versuchsbedingungen sofort zum Desmethyldihydro-ß-LC; dieses wird dann durch den vorhandenen Überschuß an $NaBH_4$ zum gesättigten Diol Tetrahydro-lumicolchicein B weiterreduziert.

Dieser Reaktionsverlauf (vgl. obiges Schema) macht es überflüssig anzunehmen, die Doppelbindung des LC B werde unmittelbar durch das $NaBH_4$ hydriert. Derartige Reaktionen von Alkaliboranaten mit ungesättigten Ketonen sind bisher nur in wenigen Ausnahmefällen beobachtet worden [35].

Weitere Beweise für die Struktur des Lumicolchiceins B ergaben die beiden folgenden Versuche.

(E 25.14) Durch Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid in Gegenwart von Na-Acetat in Methanol erhielt ich ein kristallines Dioxim des Lumicolchiceins B vom Fp. 186-88° und der Zusammensetzung $C_{21}H_{25}N_3O_6.1/2\ H_2O$.

FORBES [34] stellte außer Monoximen des γ-Lumicolchicins und des Desmethyl-dihydro-γ-lumicolchicins drei verschiedene Oxime aus ß-Lumicolchicin dar: in Äthanol-Wasser-Natriumacetat ein Monoxim (a in Tab. T 2-2), wahrscheinlich dieselbe Verbindung, die auch ŠANTAVÝ [21] (b) erhalten hat, in Äthanol-Pyridin dagegen zwei isomere Dioxime (h und j).

Ich arbeitete den Versuch in Äth.-Pyridin nach (vgl. T 1.4.1) und erhielt trotz genauer Befolgung der von FORBES gegebenen Arbeitsvorschrift ein Dioxim (k) neben einem Monoxim (c), aber kein zweites Dioxim.

Die Dioxime $C_{21}N_{25}N_3O_6$ entstehen aus ß-Lumicolchicin unter Abspaltung einer Methoxyl-Gruppe; sie stellen deshalb formal Derivate des Desmethyl-ß-lumicolchicins dar und sind isomer mit dem Dioxim des Desmethyldihydro-ß-lumicolchicins (l). Vier Isomere sind theoretisch möglich.

---

* Dieses Endiol ist auch als Primärprodukt der sauren Hydrolyse des Dihydro-ß-lumicolchicins anzunehmen; es ketonisiert aber sofort zum - isolierten - Desmethyldihydro-ß-lumicolchicin. Vgl. T 1.4.1.

Tabelle T 2-2 zeigt, daß die Schmelzpunkte der von verschiedenen Autoren unter jeweils gleichen Bedingungen hergestellten Oxime stark voneinander abweichen. Es kann hier jedoch nicht entschieden werden, in welchen Fällen es sich etwa um Stereoisomere handelt und welche Präparate zwar verschieden rein, aber identisch gewesen sein mögen.

Tabelle T 2-2

Oxime der Lumicolchicin-Reihe

Ausgangssubstanz	Monoxime*			Dioxime**		
	Bruttoformel	Fp.(°C)	Lit.	Bruttoformel	Fp.(°C)	Lit.
ß-Lumicolchicin	a) $C_{22}H_{26}N_2O_6$	263 (Z.)	[34]	h) $C_{21}H_{25}N_3O_6 \cdot H_2O$	184-86	[34]
	b) (-"- ?)***	274-76	[21]	j) -"-	233-34	[34]
	c) $C_{22}H_{26}N_2O_6$	255-57(Z.)	***	k) $C_{21}H_{25}N_3O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	175-77(Z.)	***
Desmethyldihydro-ß-LC	d) $C_{21}H_{26}N_2O_6$	238	[34]	l) $C_{21}H_{25}N_3O_6 \cdot H_2O$	175-76	[34]
γ-Lumicolchicin	e) $C_{22}H_{26}N_2O_6$	284-86(Z)	[34]	- - -		
	f) (-"-?)****	309-11	[21]			
Desmethyldihydro-γ-LC	g) $(C_{21}H_{26}N_2O_6)$?****	193	[34]	- - -		
Lumicolchicein B	- - -			m) $C_{21}H_{25}N_3O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	186-88	***

* Dargestellt in Wasser-Alkohol-Natriumacetat (außer c))
** Dargestellt in Alkohol-Pyridin (außer m))
*** Eigene Präparate. Vgl. T 1.4.1.
**** In der Originalarbeit ist nur die N-Analyse angegeben.

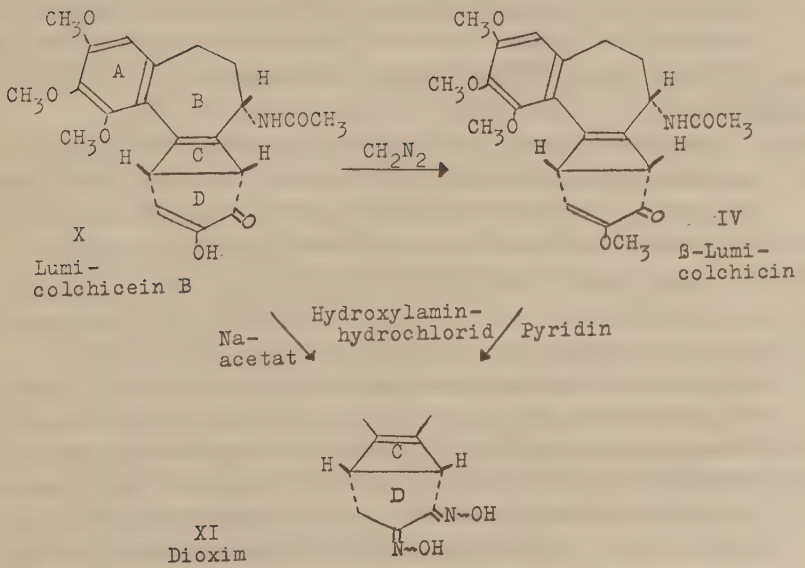
Das bei 175-77° schmelzende Dioxim des ß-Lumicolchicins (k) erwies sich nun als identisch mit dem LC B-Dioxim (m). Der Mischschmelzpunkt der beiden Präparate ergab keine Depression (Fp. 177-82°); ihre UV- und IR-Spektren sind identisch, ebenso die dünnschichtchromatographischen R_F-Werte

in verschiedenen Systemen (Tab. E 2-7). Das Dioxim aus LC B ist in allen diesen Punkten nicht identisch mit dem Monoxim (c) aus ß-Lumicolchicin.

Lumicolchicein B muß demnach dasselbe Grundgerüst besitzen wie ß-Lumicolchicin nach der Hydrolyse einer Methoxyl-Gruppe.

Weiterhin gelang es mir auch, Lumicolchicein B durch
(E 2515) Methylierung mit Diazomethan in Chloroform-Äther unmittelbar in ß-Lumicolchicin zu überführen.

Auf vier voneinander unabhängigen Wegen ist damit die Konstitution des Lumicolchiceins B - 10-Desmethyl-ß-lumicolchicin - bewiesen. In allen Fällen wurde Lumicolchicein B auf ß-Lumicolchicin bzw. dessen Derivate zurückgeführt; der Strukturbeweis stützt sich deshalb auf die Arbeiten von



FORBES* [34], GARDNER [36] und CHAPMAN [37] über die Konstitution des ß-Lumicolchicins. Unter Berücksichtigung der absoluten Konfiguration des Colchicins [38] und der unter Retention der optischen Konfiguration verlaufenden thermischen Umwandlung von ß-Lumicolchicin zu Colchicin** liegt mit der Stereochemie des ß-Lumicolchicins [36,37] auch die des Lumicolchiceins B fest: in beiden Verbindungen stehen die Acetylamino-Gruppe und der Ring D cis (in der obigen Darstellung α-ständig).

Die Möglichkeit, daß LC B ein dimeres Colchicein-Isomeres darstellt, scheidet aus. Sowohl für ß-Lumicolchicin (vgl. T 1.5) wie für Lumicolchicein B (Tab. T 2-3, S.113) fand ich nach verschiedenen Methoden stets monomere Molekulargewichte.

T 2.5.2 Zur Konstitution des Lumicolchiceins A

Ebenso wie das α-Lumicolchicin läßt sich LC A bei Zim-
(E 2521) mertemperatur und Normaldruck katalytisch nicht hydrieren. Als Katalysatoren verwendete ich PtO_2 oder Raney-Nickel in Eisessig oder Äthylacetat; die Versuchsdauer betrug bis zu 20 h. In allen Fällen blieb das Lumicolchicein A unverändert.

Mit Hydroxylaminhydrochlorid in Methanol in Gegenwart
(E 2523) von Natriumacetat lieferte das LC A ein oberhalb 300° unter Zersetzung schmelzendes Monoxim (bez. auf monomeres LC A) der wahrscheinlichen Zusammensetzung $C_{21}H_{24}N_2O_6 \cdot 1/2\ H_2O$.

Durch Methylierung von LC A mit Diazomethan in Äther-
(E 2524) Methanol erhielt ich ein gelbes, glasiges, nicht kristallisierbares Produkt, das unscharf zwischen 160 und 180° schmolz. Die dünnschichtchromatographische Analyse dieses Gemischs auf Al_2O_3 G-Platten ergab in zwei verschiedenen Fließmittelsystemen nach R_F-Wert und $SbCl_3$-Färbung dem α-Lumicolchicin zuzuordnende Flecken. α-Lumicolchicin konnte dünnschichtchromatographisch auch im Produkt der Methylierung von LC A in Diazomethan-Methylenchlorid-Äther nachgewiesen werden; daneben traten nicht umgesetztes LC A und

* Vgl. T 1.4.1 ** Vgl. T 1.3.1

mehrere unbekannte unpolarere Stoffe auf. Die Bildung von α-Lumicolchicin aus LC A konnte durch einen geringen Zusatz von BF_3-Ätherat als Methylierungskatalysator nicht begünstigt werden. Das hierbei entstehende Gemisch enthielt kein α-Lumicolchicin.

Auch bei dem Versuch, LC A mit Dimethylsulfat in Natriummethylat zu methylieren, erhielt ich kein α-Lumicolchicin; stattdessen entstand ein Gemisch von LC B und ß-Lumicolchicin. Ein Parallelversuch ohne Dimethylsulfat zeigte, daß Lumicolchicein A beim Erwärmen mit 2.5prozentiger Natriummethylat-Lösung (40 min. bei 90°) quantitativ in ein Gemisch von unbekannten braunen Zersetzungsprodukten und Lumicolchicein B (Ausbeute 49% d.Th.) übergeht. Letzteres kann in Gegenwart von Dimethylsulfat offenbar zum ß-Lumicolchicin methyliert werden. (E 2525)

Bei der Boranat-Reduktion des LC A erhielt ich ein Produkt, das sich oberhalb 300° unter Dunkelfärbung zersetzte. Sein IR-Spektrum enthält die für das LC A charakteristische Carbonylbande bei 1770 cm^{-1} nicht mehr und ist weitgehend identisch mit dem Spektrum von Tetrahydro-lumicolchicein B (vgl. A 5). (E 2522)

Im Gegensatz zu LC A und Dihydro-α-lumicolchicin ist das LC A-Reduktionsprodukt empfindlich gegen Mineralsäure. Beim kurzen Erhitzen in 1n alkoholischer Salzsäure zersetzte es sich unter Bildung von mindestens zwei unpolareren unbekannten Substanzen (dsc Analyse).

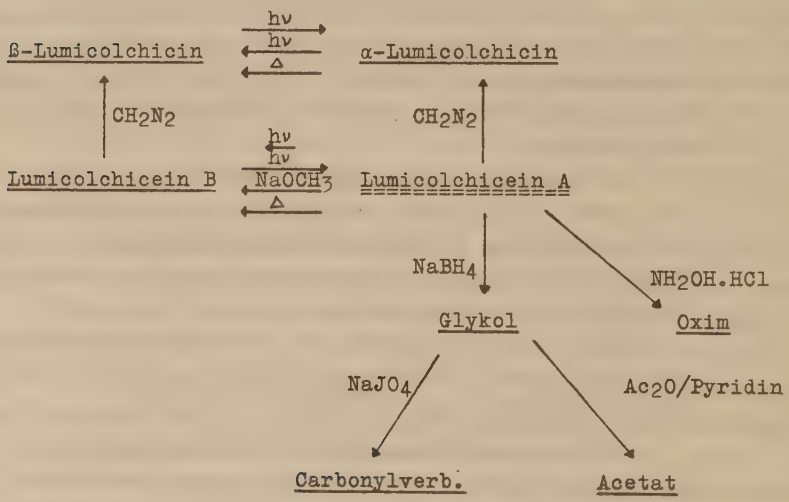
Die Perjodat-Oxydation des LC A-Reduktionsprodukts ergab eine bei 149-55° schmelzende Substanz, deren IR-Spektrum eine C=O-Schwingung bei 1739 cm^{-1} enthält.

Bei der Acetylierung des LC A-Reduktionsprodukts mit Acetanhydrid in Pyridin gewann ich eine bei 222-29° schmelzende unpolarere Verbindung, die nach DSC zwar noch etwas Ausgangsmaterial enthielt, im IR-Spektrum jedoch zwei für gesättigte Acetate charakteristische Banden bei 1748 und 1242 cm^{-1} zeigte.

Lumicolchicein A stellt demnach ein gesättigtes Keton dar, das sich zu einem acetylierbaren und mit Perjodat spaltbaren Glykol reduzieren läßt.

Ein Vergleich der chemischen und spektroskopischen* Eigenschaften des Lumicolchiceins A mit denen des α-Lumicolchicins zeigt, daß die beiden Verbindungen offenbar im gleichen Verhältnis zueinander stehen wie Lumicolchicein B und ß-Lumicolchicin, d.h. LC A ist wahrscheinlich die Desmethylverbindung des α-Lumicolchicins.

Im folgenden Schema sind die Umsetzungen des Lumicolchiceins A und die Beziehungen der Lumicolchiceine zu den Lumicolchicinen zusammengestellt:



Bei der Molekulargewichtsbestimmung des LC A ergaben sich nach verschiedenen Methoden stark verschiedene Werte (Tab. T 2-3). Ebenso wie beim α-Lumicolchicin fand ich kryoskopisch in Dimethylsulfoxyd einen monomeren, dem Moleku-

* Vgl. Kap. T 9.1. und Tab. A-2

largewicht des Colchiceins und des Lumicolchiceins B entsprechenden Wert. In Campher schwankten die Werte zwischen dem 1.5 und 2fachen (Mittelwert: 620), bei der isothermen Destillation* (0.1m in $CHCl_3$, Mittelwert aus 10 Ablesungen über 10 Tage) ergab sich das 3.3fache des monomeren Molgewichts.

Tabelle T 2-3
(Auszug aus Tab. T 1-8 bis -10)
Molekulargewichtsbestimmung der Lumicolchiceine (Molgew. ber.: 385.4

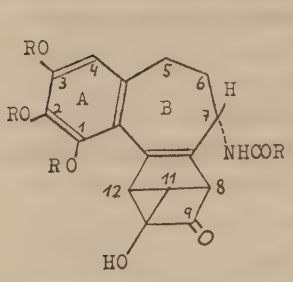
Methode	LC B	LC A	Colchicein
Campher (kryosk.; ca. 10^{-1} Mol/1000g)	411	765 662 576 540 560	382 430
Dimethylsulfoxyd,Ar (kryosk.; ca. 10^{-2} Mol/1000g)		411	234
Isotherme Destillation (Chlf.)	378±2 (8×10^{-2}m)	1262±30 (7×10^{-2}m)	1188±30 (9×10^{-3}m)
$CHCl_3$ (ebullioskopisch; ca. 10^{-2} Mol/l			338

Eine Entscheidung zugunsten einer monomeren oder oligomeren Formel für das LC A ist auf Grund dieser Ergebnisse nicht möglich.

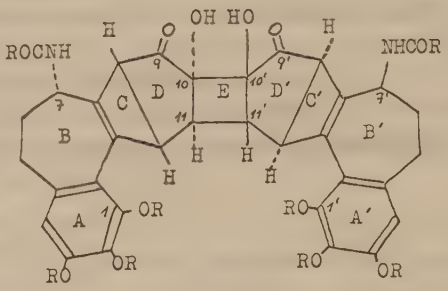
Auch ein Versuch, das Molgewicht des LC A auf chemischem Wege festzulegen, lieferte kein eindeutiges Ergebnis. Ein Vergleich zweier möglicher Strukturen des LC A, der des Mono-

* Ausführung s. Kap. E 1.5

meren XII [30] und der des Dimeren XIII (10.10'-Desmethylverbindung des α-Lumicolchicins in der Formulierung CHAPMANs [39]), legte nahe, die Einwirkung von Perjodat auf das LC A zu untersuchen:



XII (R=CH_3)



XIII

XII dürfte nicht mehr als 1 Mol Perjodat verbrauchen. Dagegen könnte XIII wegen seiner vier vicinalen Sauerstofffunktionen bis zu 3 Mol (entspr. 1.5 Mol bez. auf das Molgew. von XII) Perjodat reduzieren. Für die Formel XIII war eine bevorzugte Spaltung der Oxycarbonylgruppierungen zu erwarten; ditertiäre Glykole reagieren nur langsam mit Perjodat [40]*.

(E 2526) Eine 0.08%ige Lösung des Lumicolchiceins A in Methanol-Wasser verbrauchte innerhalb von 10 min. 1.14 Mol Perjodat (bez. auf 1 Mol monomeres LC A); nach insgesamt 127 h Reaktionszeit waren 1.24 Mol Perjodat umgesetzt.

Dieses Ergebnis läßt sich sowohl mit Formel XII wie XIII vereinbaren; denn das bei der Spaltung der Ringe D und D' in XIII zu erwartende Cyclobutandion-Derivat ist möglicherweise erst nach der Reduktion zum Glykol spaltbar. Eine eingehendere Untersuchung der Oxydation von LC A bzw. dessen Reduktionsprodukt verspricht interessante Ergebnisse; aus dem

* Umgekehrt wäre bei der Reaktion von XIII mit Bleitetraacetat eine bevorzugte Spaltung der Glykolgruppierung des Ringes E unter Bildung eines 11.11'-Dimeren des Lumicolchiceins B zu erwarten.

bisherigen Befund kann jedoch lediglich geschlossen werden, daß Lumicolchicein A eine der Reaktion mit Perjodat zugängliche Gruppierung zweier Sauerstoffunktionen besitzt, also wahrscheinlich ein α-Oxyketon darstellt.

T 2.6 Zusammenfassung

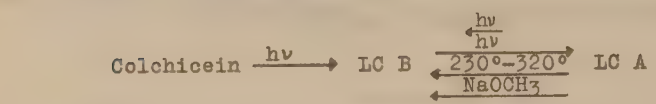
Im vorstehenden Kapitel werden die Photoisomerisierung des l-Colchiceins und das photochemische und thermische Verhalten der dabei entstehenden - "Lumicolchiceine" genannten - Produkte beschrieben.

Bei der Bestrahlung O_2-freier Colchicein-Lösungen mit Hg-Wellenlängen unterhalb $33 \times 10^3 cm^{-1}$ bildet sich zunächst ein Isomeres, "Lumicolchicein B", das in einer photochemischen Sukzessivreaktion quantitativ in ein weiteres Isomeres, "Lumicolchicein A", übergeht; andere Photoprodukte wurden nicht gefaßt. Diese Reaktionssequenz wurde ultraviolettspektroskopisch, polarimetrisch und insbesondere dünnschichtchromatographisch im Konzentrationsbereich von 10^{-5} bis 10^{-2} Mol/l verfolgt; dabei wurde sichergestellt, daß Lumicolchicein A nicht aus Colchicein, sondern aus Lumicolchicein B entsteht. Während die analoge Photoisomerisierung von ß- zu α-Lumicolchicin nur bei Konzentrationen oberhalb ca. 10^{-3} Mol/l abläuft, läßt sich die Bildung von Lumicolchicein A aus Lumicolchicein B spektroskopisch noch in 10^{-5}-molarer Lösung beobachten.

Lumicolchicein A ist im Gegensatz zu α-Lumicolchicin stabil gegenüber UV-Licht unterhalb $33 \times 10^3 cm^{-1}$, bildet aber beim Bestrahlen mit dem vollen Spektrum einer Hg-Lampe neben Zersetzungsprodukten eine geringe Menge Lumicolchicein B zurück.

Mit besserer Ausbeute erhält man Lumicolchicein B aus Lumicolchicein A durch Kurzzeit-Pyrolyse im Temperaturbereich von 230 bis 320°C oder durch Behandlung mit Natriummethylat.

Das folgende Schema faßt diese Isomerisierungsreaktionen zusammen:



Der Strukturbeweis für das Lumicolchicein B gelang durch a) Methylierung zum ß-Lumicolchicin, b) Überführung in ein auch aus ß-Lumicolchicin erhältliches Dioxim und c) katalytische Hydrierung bzw. Boranat-Reduktion zu einem bekannten Glykol, dem Desmethyl-tetrahydro-ß-lumicolchicin, das durch Reduktion von Desmethyl-dihydro-ß-lumicolchicin zugänglich ist.

Die Belichtung von Colchicin führt also - der Photoisomerisierung von Colchicin oder Tropolonäthern analog - durch intramolekulare Cycloaddition zu einem Bicyclo[3.2.0]heptadien-(2.6)-olon-Derivat, dem 10-Desmethyl-ß-lumicolchicin.

Damit wird die Annahme von DAUBEN, CHAPMAN und Mitarb. [26] gestützt, daß Bicyclo[3.2.0]heptadienolone als Intermediärprodukte bei der photochemischen Bildung der 4-Oxo-2-cyclopentenyl-1-essigsäure aus α-Tropolon auftreten.

Für die Hypothese von HOROWITZ und ULLYOT [4], das Cycloheptatrienolon-System des Colchiceins liege in einer durch H-Brücken-Bindung stabilisierten iso-Form vor (vgl. S. 81), ergibt sich aus der Struktur des Lumicolchiceins B, das offensichtlich aus der "normal"-Form (Ia, S.81) des Colchiceins entsteht, keine Bestätigung. Für die Bildung von Photoprodukten, die durch intramolekulare 1.4-Cycloaddition aus der iso-Form (Ib) des Colchiceins gebildet werden könnten (z.B. b und d, S. 82; vgl. auch Lumiisocolchicin, S. 127), fand ich keinen Anhaltspunkt.

Im Gegensatz zu ß-Lumicolchicin, 4-Oxo-1-methoxy-, 4-Oxo-5-methoxy- und 4-Oxo-6-methoxy-bicyclo[3.2.0]heptadien-(2.6) sowie Bicyclo[3.2.0]heptadien-(2.6) und dem Grundkörper dieser Stoffe, Bicyclo[3.2.0]hepten [26,41,42], konnte

Lumicolchicein B bisher nicht pyrolytisch in eine Verbindung mit siebengliedrigem Ring zurückverwandelt werden.

Lumicolchicein A ist ebenso wie α-Lumicolchicin katalytisch nicht hydrierbar; bei der Boranat-Reduktion liefert es einen säureempfindlichen, mit Perjodat spaltbaren Dialkohol.

Die Methylierung von Lumicolchicein A mit Diazomethan ergibt neben unbekannten Produkten α-Lumicolchicin, das bisher nur dünnschichtchromatographisch nachgewiesen wurde. Lumicolchicein A stellt demnach wahrscheinlich eine Desmethylverbindung des α-Lumicolchicins dar. Es unterscheidet sich jedoch von α-Lumicolchicin dadurch, daß es photochemisch und thermisch bedeutend stabiler und besser löslich ist; es bildet ferner ein Oxim und reagiert mit Natriummethylat zu Lumicolchicein B.

Die chemischen Befunde und die Ergebnisse der Molekulargewichtsbestimmung lassen noch keine Entscheidung darüber zu, ob Lumicolchicein A ein monomeres Valenzisomeres, dessen oligomeres Assoziat oder ein dimeres Cycloadditionsprodukt des Lumicolchiceins B darstellt.

Am Beispiel des Colchiceins wurde hier meines Wissens erstmalig die photochemische Valenzisomerisierung eines Naturstoffs mit der Struktur eines freien Tropolons beschrieben.

T 2.7 Literaturverzeichnis zum Kapitel T 2

[1] F.ŠANTAVÝ,V.MAČÁK Substanzen der Herbstzeitlose und ihre Derivate.XXXIV.Isolierung weiterer Substanzen aus den Blüten der Herbstzeitlose (Colch.autumn.L.). Coll.Czech.Chem.Comm.19,805(1954)

[2] S.ZEISEL Über das Colchicin. Mh.Chem.7,557(1886)

[3] M.SORKIN iso-Colchicin Helv.chim.Acta 29,246(1946)

[4] R.M.HOROWITZ,G.E.ULLYOT Colchicine. Some Reactions of Ring C. J.Amer.chem.Soc.74,587(1952)

[5] S.ZEISEL Über das Colchicin. II.Abhandlung. Mh.Chem.9,1(1888)

[6] H.FERNHOLZ Über die Umlagerung des Colchicins mit Natriumalkoholat und die Struktur des Ringes C. Liebigs Ann.Chem.568,63(1950)

[7] F.ŠANTAVÝ Préparation de l'acide colchicique à partir de la colchicine. Helv.chim.Acta 31,821(1948)

[8] J.ČECH,F.ŠANTAVÝ Die Einwirkung von Wasserstoffperoxyd im alkalischen Medium auf Colchicein. Coll.Czech.Chem.Comm. 14,532(1949)

[9] A.WINDAUS Untersuchungen über Colchicin. Sitzber.Heidelberg.Akad.Wiss.Math.-naturw.Kl.A,1914, 18.Abhandl.

[10] J.W.COOK,A.R.GIBB,R.A.RAPHAEL,A.R.SOMERVILLE Tropolones.Part I. The Preparation and General Characteristics of Tropolone. J.chem.Soc.(London) 1951,503

[11] H.P.KOCH The Infra-red Spectrum of Tropolone. J.chem.Soc.(London) 1951,512

[12] J.W.COOK,J.D.LOUDON The Tropolones. Quart.Rev.Chem.Soc.(London) 5,99(1951)

[13] T.NOZOE in: Festschrift Arthur Stoll Natural Tropolones and Related Troponoids. Birkhäuser, Basel 1957

[14] S.C.NYBURG X-Ray Analysis of Organic Structures, S.269. Academic Press, New York 1961

[15] K.KURATANI,M.TSUBOI,T.SHIMANOUCHY Infrared Absorption Studies of Tropolones and Allied Compounds. Bull.Chem.Soc.Japan 25,250(1952); C.A.47,8516(1953)

[16] J.D.MORRISON
Preliminary Examination of the Crystal Structures of Colchicein and its Copper Salt
Acta Cryst.4,69(1951);
C.A.45,4520g(1951)

[17] F.ŠANTAVÝ,T.REICHSTEIN
Isolierung neuer Stoffe aus den Samen der Herbstzeitlose Colch.autumnale L. Substanzen der Herbstzeitlose und ihre Derivate, 12.Mitt.
Helv.chim.Acta 33,1606(1950)

[18] J.FABIAN,V.DELAROFF,P.POIRIER,M.LEGRAND
Etude spectrale ultraviolette et infrarouge des colchicines et apparentés
Bull.Soc.chim.France 1955,1455

[19] A.UFFER,O.SCHINDLER,F.ŠANTAVÝ,T.REICHSTEIN
Teilsynthese des Demecolcins und einiger anderer Colchicinderivate.Substanzen der Herbstzeitlose und ihre Derivate, 36.Mitt.
Helv.chim.Acta 37,18(1954)

[20] G.P.SCOTT,D.S.TARBELL
Studies in the Structure of Colchicine. An Infrared Study of Colchicine Derivatives and Related Compounds.
J.Amer.chem.Soc.72,240(1950)

[21] F.ŠANTAVÝ
Substanzen der Herbstzeitlose und ihre Derivate.XXII. Photochemische Produkte des Colchicins und einiger seiner Derivate.
Coll.Czech.Chem.Comm.16,665(1951)

[22] M.J.S.DEWAR
Tropolone
Nature(London) 166,790(1950)

[23] W.N.HUBBARD,C.KATZ,G.B.GUTHRIE,G.WADDINGTON
The Heat of Combustion and Resonance Energy of Tropolone.
J.Amer.chem.Soc.74,4456(1952)

[24] W.G.DAUBEN,K.KOCH,W.E.THIESSEN
Ultraviolet Light Induced Transformation of α-Tropolone.
J.Amer.chem.Soc. 81,6087(1959)

[25] E.J.FORBES,R.A.RIPLEY
Ultraviolet Irradiation of Tropolonmethylether
Chem.and Ind.(London) 1960,589

[26a] W.G.DAUBEN,K.KOCH,O.L.CHAPMAN,S.L.SMITH
Photoisomerizations in the α-Tropolone Series: The Mechanistic Path of the α-Tropolone to 4-Oxo-2-cyclopentenylacetic Acid Conversion.
J.Amer.chem.Soc.83,1768(1961)

[26b] dieselben
dgl.
J.Amer.chem.Soc.85,2616(1963)

[27] H.L.SCHLÄFER,O.KLING
Bedeutung isosbestischer Punkte für die spektrophotometrische Untersuchung chemischer Zeitreaktionen und Gleichgewichte.
Angew.Chem.68,667(1956); vgl. dieselben,Z.Elektrochem.65,142(1961)

[28] M.D.COHEN,E.FISCHER
Isosbestic Points
J.chem.Soc.(London) 1962,3044

[29] G.O.SCHENCK,O.-A.NEUMÜLLER,R.KOCH
Möglichkeiten des Eingreifens sensibilisierender und desensibilisierender Zusätze in der Strahlenchemie und Strahlenbiologie.I.Mitt.Grundfragen strahlenchemischer Sensibilisation.
Strahlentherapie 114,321(1961)

[30] G.O.SCHENCK,H.J.KUHN,O.-A.NEUMÜLLER
Photoisomerisierungen der Lumicolchicine und des Colchiceins.
Tetrahedron Letters No.1,12(1961)

[31] G.O.SCHENCK,W.HARTMANN,S.-P.MANNSFELD,W.METZNER,C.H.KRAUCH
Vierringsynthesen durch photosensibilisierte symmetrische und gemischte Cyclo-Additionen.
Chem.Ber.95,1642(1962)

[32] G.O.SCHENCK,I.v.WILUCKI,C.H.KRAUCH
Photosensibilisierte Cyclodimerisation von Cumarin.
Chem.Ber.95,1409(1962)

[33] R.R.HENTZ
Irradiation of Isopropylbenzene Adsorbed on Microporous Silica-Alumina.
J.Phys.Chem.66,1625(1962)

[34] E.J.FORBES
Colchicine and Related Compounds. Part XIV.Structure of ß- and γ-Lumicolchicine.
J.chem.Soc.(London)1955,3864

[35] E.SCHENKER
Verwendung von komplexen Borhydriden und von Diboran in der organischen Chemie.
Angew.Chem.73,81(1961)

[36] P.D.GARDNER,R.L.BRANDON,G.R.HAYNES
The Structures of ß- and γ-Lumicolchicine.Ring-D-Elaboration Products.
J.Amer.chem.Soc.79,6334(1957)

[37] O.L.CHAPMAN,H.G.SMITH,R.W.KING
The Structure of ß-Lumicolchicine.
J.Amer.chem.Soc.85,803(1963)

[38] H.CORRODI,E.HARDEGGER
Die Konfiguration des Colchicins und verwandter Verbindungen.
Helv.chim.Acta 38,2030(1955)

[39] O.L.CHAPMAN,H.G.SMITH, R.W.KING — The Structure of α-Lumicolchicine: Some Examples of Diamagnetic Shielding by the Carbon-Oxygen Double Bond. J.Amer.chem.Soc.85,806(1963)

[40] R.CRIEGEE in: W.FOERST — Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie,Band I. Oxydationen mit Bleitetraacetat und Perjodsäure.S 21. Verlag Chemie, Weinheim 1949

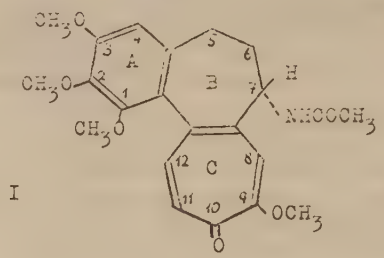
[41] O.L.CHAPMAN,D.J.PASTO — Photochemical Transformations of Simple Troponoid Systems.I.Photo-γ-tropolone Methyl Ether. J.Amer.chem.Soc.82,3642(1960)

[42] W.G.DAUBEN,R.L.CARGILL — Photochemical Transformations.VI. Isomerisation of Cycloheptatriene and Cycloheptadiene. Tetrahedron 12,186(1961)

T 3 1-Isocolchicin

T 3.0 Einleitung und Literaturübersicht

Isocolchicin (I) entsteht neben Colchicin bei der Methylierung des Colchiceins mit Diazomethan [1].



I

Photochemische Reaktionen des Isocolchicins sind bisher noch nicht beschrieben worden.

Isocolchicin und eine Reihe anderer Verbindungen der iso-Colchicinreihe zeigen in relativ unpolaren Solvenzien wie $CHCl_3$, $CHBr_3$, CH_3CCl_3, CH_2Cl_2 oder Benzol Mutarotation [2,3, 4]. Die Rotation einer Lösung von Isocolchicin in Chloroform fiel beispielsweise innerhalb von 4 Stunden auf einen Grenzwert ab*: $[\alpha]_D$ -321 ..... -262° [2]. Beim Aufarbeiten der Lösungen erhielt man stets wieder Isocolchicin mit dem Ausgangsdrehwert zurück; Molgewicht, UV- und IR-Spektren blieben während der Mutarotation unverändert. In Äthanol wurde keine Mutarotation beobachtet.

Eine Reihe von experimentellen Befunden, die hier nicht referiert werden sollen, führten RAPOPORT und LAVIGNE [3] zu der Hypothese, daß eine leichte Abweichung der Ringe A und C des Isocolchicins von der Coplanarität ausreichen würde, ein zweites Asymmetriezentrum zu erzeugen, ohne jedoch die Konjugation der Ringe wesentlich zu stören; die Mutarotation wäre dann die Folge einer Diastereomeren-Bildung in

---

* Die Mutarotation verläuft nach der 1.Ordnung; ihre Aktivierungsenergie beträgt 23.7 kcal/Mol [3].

der Lösung.

Die Mutarotation einer von mir hergestellten Probe Isocolchicin, gemessen bei den Hg-Linien 578 und 546 mμ, gibt die Abb. T 3-1 wieder.

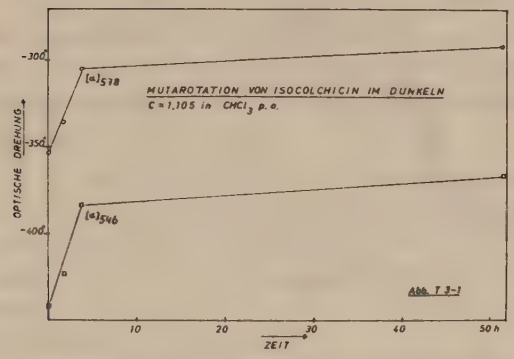


Abb. T 3-1

RAPOPORT und LAVIGNE [3] berichten, daß Isocolchicin im Licht einer Natrium- oder einer Fluoreszenz-Lampe in gleicher Weise mutarotiert wie im Dunkeln. Da ich nur über wenig Isocolchicin verfügte, verzichtete ich darauf, diesen Befund zu überprüfen, und versuchte lediglich festzustellen, ob es überhaupt photochemisch veränderbar ist.

T 3.1 Belichtung von l-Isocolchicin unter ultraviolettspektroskopischer Kontrolle

Beim Belichten einer methanolischen Isocolchicinlösung (3×10^{-5} molar) durch eine Glasoptik* unter O_2-Ausschluß beobachtet man eine Verschiebung des UV-Spektrums, die von der Ausbildung isosbestischer Punkte begleitet wird (Abb. T 3-2). Ähnlich wie bei Colchicin und Colchicein entsteht dabei ein dreibandiges (Kurve 6, Abb. T 3-2) Spektrum, das bei verlängerter Belichtung mit deutlich verringerter Geschwindigkeit

* Zur Versuchsanordnung vgl. auch A 3.3.1

unter schwacher langwelliger Verschiebung abgeflacht wird (Kurven 7,8. Abb. T 3-2).

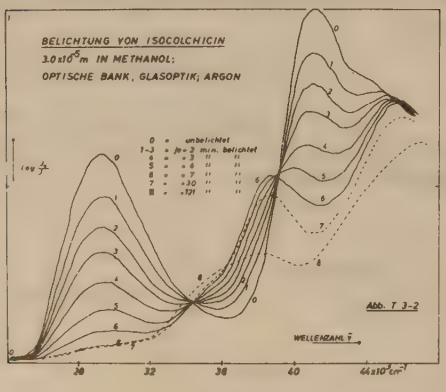


Abb. T 3-2

T 3.2 Belichtung von Isocolchicin unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle

Die Verfolgung der Rotationsänderung und die fortlaufende dünnschichtchromatographische Analyse (vgl. A 3.1) einer methanolischen Isocolchicin-Lösung (36 mg in 2 ml) während der Bestrahlung (optische Bank, Glasoptik, Argon) mit Hg-Licht unterhalb $33 \times 10^3 cm^{-1}$ lieferten die in Abb. T 3-3 und Tabelle T 3-1 zusammengefaßten Ergebnisse.

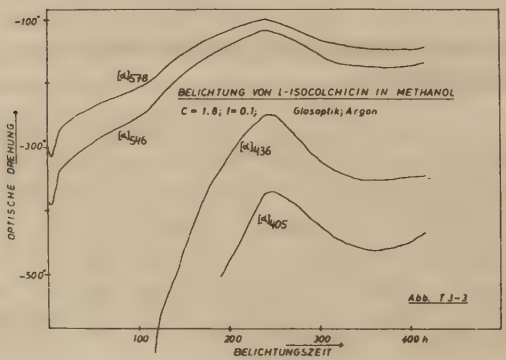


Abb. T 3-3

Da die negative spezifische Drehung während der Belichtung durch ein noch im negativen Bereich liegendes Maximum ging und dann auf einen annähernd konstant bleibenden Wert abfiel, der nicht mit der Ausgangsdrehung identisch ist, müssen mindestens zwei Produkte entstehen.

Diese Annahme wird bestätigt durch die dünnschichtchromatographische Analyse der Reaktionslösung (Tab. T 3-1), die zeigt, daß bei der Belichtung des Isocolchicins insgesamt fünf Substanzen gebildet werden, die photochemisch unterschiedlich stabil sind.

II und VI (Tab. T 3-1), die als erste Produkte entstanden, sind offenbar photochemisch recht stabil; sie waren noch nach 395 h Belichtungszeit nachweisbar. III und V waren dagegen nicht beständig; ebenso IV, das erst nach 50 h nachgewiesen wurde und nach mehr als 225 h wieder aus der Reaktionslösung verschwand.

Nach 168 bis 225 h war das Isocolchicin vollständig umgesetzt, d.h. es kann nicht an der negativen Enddrehung der Lösung beteiligt sein. Vielmehr muß mindestens eines der beiden Endprodukte II und VI negativ drehen. IV, das sich nur vor dem Erreichen des Rotationsmaximums (bei ca. 240 h) nachweisen ließ, besitzt wahrscheinlich eine positive oder nur schwach negative Drehung.

Ein Vergleich von Abb. T 3-3 und Tab. T 3-1 zeigt, daß die negative Rotation der belichteten Lösung sich auch nach dem vollständigen Umsatz des Isocolchicins und der Substanz IV noch änderte, und zwar im Sinne einer Erhöhung ihres Absolutwertes. Es ist daher nicht ausgeschlossen, daß eines der beiden Endprodukte (II oder VI) in einer Sukzessivreaktion in das andere übergeht.

Wenn auch auf Grund des chromatographischen Verhaltens der "Lumi-Isocolchicine" keine Voraussagen über ihre Struktur gemacht werden können, so fällt doch auf, daß ihre R_β-Werte z.T. nahezu identisch mit denen der Lumicolchicine sind. Dem ß-Lumicolchicin entspricht nach R_F-, R_β-Wert und $SbCl_3$-Färbung die Substanz VI; dem γ-Lumicolchicin das Lumiprodukt IV (beide fluoreszieren im UV-Licht); ein Analogon zum α-Lumi-

Tabelle T 3-1

Dünnschichtchromatographische Verfolgung der Belichtung von 1-Isocolchicin in Methanol. C = 1.8; Glasoptik; Argon. R_Fx100- bzw. R_βx100-Werte; Trennsystem: SiO_2 G;Äth.-Ee.20+80 p.a.

Substanzen	Belichtungszeit (Stunden) 0	10	51		63		84		104		136		168	225	360		395		Färbung mit $SbCl_3$
	R_F	R_F	R_F	R_β	R_F	R_β	R_F	R_β	R_F	R_β	R_F	R_β	R_F	R_F	R_F	R_β	R_F	R_β	
	Reaktionslösung																		
Isocolchicin	12	12	13	22	13	22	12	20	13	21	12	19	12	-	-	-	-	-	gelb
II	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	violett
III	-	29	32	55	-	-	36	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	rötlich
IV	-	-	40	69	41	71	42	70	42	76	46	74	43	43	-	-	-	-	rotviol
V	-	-	-	-	52	90	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	violett
VI	-	61	57	98	58	100	59	98	55	100	62	100	60	60	58	105	58	105	rotbr.
	Vergleichssubstanzen§																		
Colchicin	-	-	20	34	20	34	19	32	19	34	20	32	-	-	17	31	17	31	gelb
α-LC	-	-	33	57	32	55	34	57	31	56	35	56	-	-	29	53	29	53	rotviol
γ-LC	-	-	45	78	45	78	45	75	42	76	48	77	-	-	40	73	40	73	rotviol
ß-LC	-	-	58	100	58	100	60	100	55	100	62	100	-	-	55	100	55	100	rotbr.
LC A	-	-	-	-	39	67	38	63	40	73	41	66	40	-	32	58	32	58	rotviol
LC B	-	-	-	-	49	85	50	83	52	94	53	85	-	-	47	85	47	85	rotbr.

§ Da die Dauer des Versuchs ca. 3 Wochen betrug, stammen die angegebenen R_F-Werte von Dünnschichtplatten verschiedener Chargen. Wegen der dadurch bedingten Schwankungen der R_F-Werte (vgl.A 3.1) ist der Vergleich zwischen den vertikalen Spalten nur über Standardsubstanzen möglich, Z.B. über den - auf den R_F von ß-LC bezogenen - R_β-Wert.

colchicin könnte das unbeständige Produkt III darstellen.

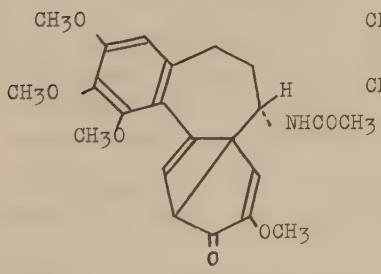
Diese Versuche zeigen, daß auch die I s o -Colchicin-Struktur photochemischen Umwandlungen zugänglich ist. Die Isolierung der dabei entstehenden Stoffe und die Erforschung ihrer photochemischen Eigenschaften und ihrer Struktur muß späteren Untersuchungen* vorbehalten bleiben.

---

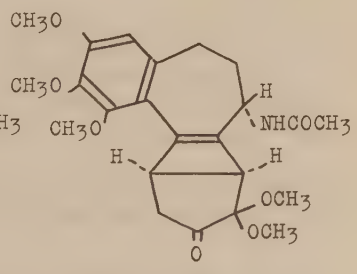
* Nachschrift bei der Korrektur:

Inzwischen erhielten DAUBEN und COX [5] durch Belichtung von 1-Isocolchicin in Methanol mit einer Hg-Lampe durch ein Pyrex-Filter das valenzisomere "Lumiisocolchicin" VII (56% Ausbeute; Fp. 115.5°; $[\alpha]_D$ -210° (Chlf., c=0.68); UV-Spektrum in Methanol: 29.5(3.01); 38.5(4.36); 45.9(4.45)) sowie ein Methanol-Addukt VIII (13%; Fp. 221°; $[\alpha]_D$ +44.5° (c=0.63); UV-Sp.: 35.7(4.32); 43.7(4.41); 45.7(4.35)). Andere Produkte wurden bisher nicht isoliert (mündl.Mitteilung von Prof. DAUBEN).

Ferner berichteten CHAPMAN und Mitarb. [6] über die Darstellung eines einzigen Produktes, dem sie ebenfalls die Struktur eines Bicyclo[3.2.0]hepta-3.6-dien-2-on-Derivates zuschreiben, durch Photoisomerisierung des Isocolchicins in wäßriger Lösung.



VII



VIII

T 3.3 Literaturverzeichnis zum Kapitel T 3

[1] M.SORKIN
iso-Colchicin.
Helv.chim.Acta 29,246(1946)

[2] R.F.RAFFAUF,E.E.BUMBIER,G.E.ULLYOT
The Specific Rotation of Isocolchicine.
J.Amer.chem.Soc.76,1707(1954)

[3] H.RAPOPORT,J.B.LAVIGNE
The Mutarotation of Isocolchicine.
J.Amer.chem.Soc.78,2455(1956)

[4] L.VELLUZ,G.MULLER
La thiocolchicine.IV.Etude de deux isomères.
Bull.soc.chim.France 1955,198

[5] W.G.DAUBEN,D.A.COX
Photochemical Transformations.XIV. Isocolchicine.
J.Amer.chem.Soc.85,2130(1963)

[6] O.L.CHAPMAN,P.A.BARKS,H.G.SMITH
The Structure of Photoisocolchicine.
Abstr. of Papers 144th Meeting Am. Chem.Soc.,Los Angeles, April 1963; No.38M,77

T 4 1-Demecolcin und 1-Demecolcinacetat*

T 4.0 Einleitung und Literaturübersicht

Demecolcin (Ia) ist das N-Methyl-desacetyl-Derivat des Colchicins [1-5] und kommt wie dieses in vielen Colchicum- und Merendera-Arten vor [6]. Andere Bezeichnungen für Demecolcin sind "Substanz F" [5] und "Colchamin" [3,4].

Bei der Hydrolyse mit verdünnter Säure bildet Demecolcin das Tropolon Demecolcein ("Colchamein", "Substanz Ta") [7], das - analog dem Colchicein - mit Diazomethan ein Gemisch von Demecolcin und Isodemecolcin [5] liefert.

Mit Acetanhydrid in Pyridin geht Demecolcin in Demecolcinacetat (N-Methylcolchicin) (Ib) über; ŠANTAVÝ und Mitarb. [5] versuchten vergeblich, diese Verbindung auch durch N-Methylierung von Colchicin darzustellen.

Mit Colchicin geht Demecolcin im Molverhältnis 1:1 eine Molekülverbindung zu dem auch natürlich vorkommenden, früher als "Substanz G" [8] bezeichneten Colchicerin [9,10] ein.

Colchicerin wurde zuerst als einheitliche Verbindung angesehen; sein Schmelzpunkt liegt über denen der Komponenten, das Molgewicht (kryosk. Bzl.) steht mit der Bruttoformel $C_{43}H_{50}N_2O_{11}$ im Einklang**[10]. Durch Chromatographie an Al_2O_3 [10] oder Verteilung zwischen HCl und $CHCl_3$ [9] kann es jedoch in Colchicin und Demecolcin zerlegt werden. Eine von mir hergestellte Probe (E 4.3) ließ sich auch dünnschichtchromatographisch quantitativ in Demecolcin und Colchicin auftrennen.

Ebenso wie Colchicin wirkt Demecolcin stark antimitotisch, ist aber weniger toxisch. Unter der Bezeichnung Colcemid® wird es als Therapeutikum für myeloische Leukämie, Präcancerosen und Cancerosen der Haut verwendet [11].

Die im folgenden beschriebenen Versuche zur Photochemie des Demecolcins gehen auf eine Anregung von Herrn Prof. F.

---

* Der Inhalt dieses Kapitels ist im wesentlichen identisch mit dem eines Manuskripts, das am 12.9.1963 zur Publikation [14] an die Redaktion von Liebigs Annalen der Chemie eingereicht wurde.

** Diesem Befund widersprechen die von mir durchgeführten Molgewichtsbestimmungen. Vgl. Tab. T 1-8, S. 53.

ŠANTAVÝ, Universität Olomouc, CSSR, zurück, dem ich auch die dazu nötige Substanz verdanke.

T 4.1 Photoisomerisierung des Demecolcins

T 4.1.1 Unter ultraviolettspektroskopischer Kontrolle

Verfolgt man bei der Belichtung von Demecolcin (Ia) in Methanol (2.5×10^{-5}m) mit ultraviolettem Licht unterhalb $33 \times 10^{3} cm^{-1}$ die Änderung des UV-Spektrums der Reaktionslösung, so beobachtet man - ebenso wie bei Colchicin und Colchicein unter gleichen Bedingungen - eine unter Ausbildung isosbestischer Punkte verlaufende charakteristische spektrale Veränderung (Abb. T 4-1).

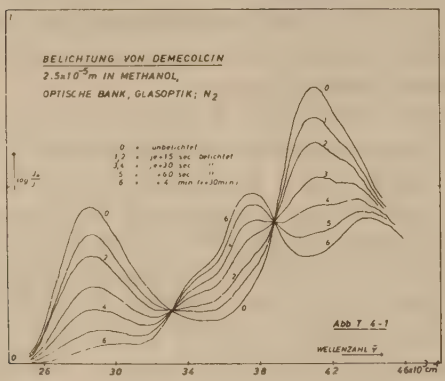


Abb. T 4-1

Das entstehende Spektrum ist nahezu identisch mit den Spektren von ß-Lumicolchicin und Lumicolchicein B, bleibt aber im Gegensatz zu letzterem bei längerer Bestrahlung unverändert.

T 4.1.2 Unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle

Die Belichtung einer 10^{-3}molaren methanolischen Demecolcin-Lösung in einer gläsernen Tauchlampenapparatur führte zu einem raschen Anstieg der anfänglich negativen spezifischen Drehung bis zu einem im positiven Bereich liegenden

Maximum. Die dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion zeigte das Auftreten nur eines Produktes, dessen Konzentration sich auf Kosten des Demecolcins erhöhte. Im Maximum der Rotation enthielt die Lösung nur noch diese eine Substanz.

Die Aufarbeitung der Lösung ergab ein positiv drehendes amorphes Pulver (78% d.Th.) vom Fp. 160-65° mit der gleichen elementaren Zusammensetzung wie Demecolcin. Dieses Produkt, das im folgenden als "Lumidemecolcin" bezeichnet wird, zersetzte sich bei der Chromatographie an Al_2O_3.

Mit Acetanhydrid in Pyridin lieferte Lumidemecolcin ein Monoacetat vom Fp. 127-30°, das bei der katalytischen Mikrohydrierung mit Raney-Nickel in Essigester 1.9 Mol Wasserstoff aufnahm. Das IR-Spektrum des rohen, in reiner Form noch nicht isolierten Hydrierungsprodukts beweist, daß dabei auch die Carbonyl-Gruppe des Lumidemecolcins hydriert worden ist. Lumidemecolcin besitzt also nur eine hydrierbare Doppelbindung und verhält sich wie ß-Lumicolchicin und Lumicolchicein B, die ebenfalls Tetrahydroprodukte liefern.

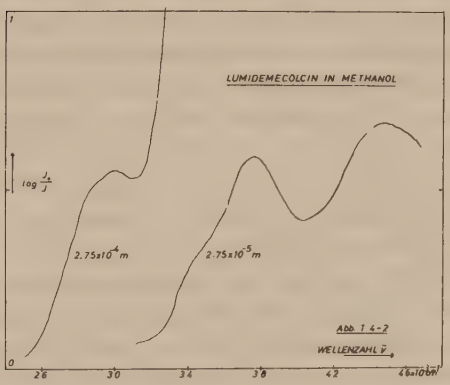


Abb. T 4-2

Die UV-Spektren von Lumidemecolcin (Abb. T 4-2) und Lumidemecolcin-Acetat gleichen den Spektren von Lumicolchicein B und ß-Lumicolchicin (vgl. Tab. A-2). Die Molrotationsdifferenz für die Umwandlung Demecolcin $\xrightarrow{h\nu}$ Lumidemecolcin beträgt $[M]_{578}$ +1620 und liegt damit in der gleichen Größen-

ordnung wie die der Übergänge Colchicin $\xrightarrow{h\nu}$ ß-Lumicolchicin ($\Delta[M]_{578}$ +1974) und Colchicein $\xrightarrow{h\nu}$ Lumicolchicein B ($\Delta[M]_{578}$ +2705).

T 4.2 Photoisomerisierung des Demecolcinacetats

T 4.2.1 Unter ultravioletttspektroskopischer Kontrolle

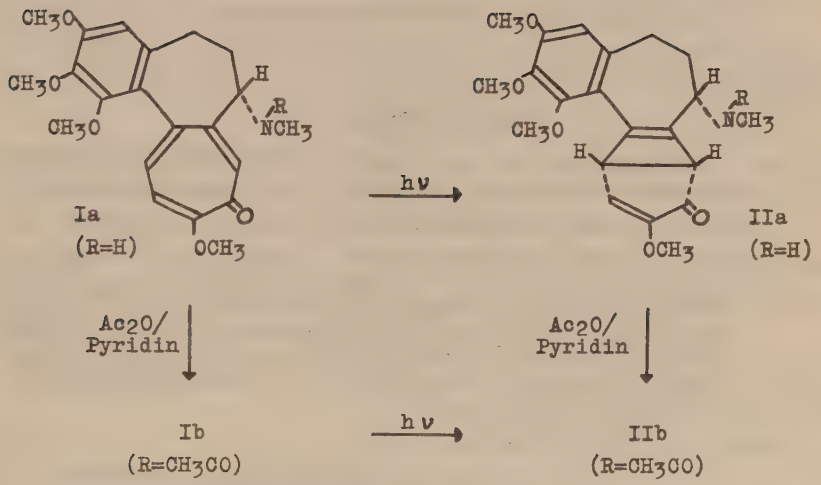
Die beim Belichten einer methanolischen Demecolcinacetat-Lösung ($3x10^{-5}$m) auftretende Veränderung der UV-Absorption entspricht fast völlig der beim Demecolcin beobachteten Verschiebung. Das entstandene, dem des ß-Lumicolchicins ähnliche Spektrum (vgl. Tab. A-2) blieb bei weiterer Belichtung unverändert.

T 4.2.2 Unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle

Die Photoisomerisierung des Demecolcinacetats (Ib) (Versuchsbedingungen wie bei T 4.1) verlief der des Demecolcins völlig analog; die dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion zeigte, daß wieder nur ein Produkt gebildet wurde. Die Aufarbeitung im positiven Rotationsmaximum ergab ein positiv drehendes kristallines Isomeres vom Fp. 132.5-133.5°, das sich nach Rotation, UV- und IR-Spektrum und dünnschichtchromatographischem R_F-Wert als identisch mit dem Acetat des Lumidemecolcins erwies.

Die Molrotationsdifferenz für den Übergang Demecolcinacetat $\xrightarrow{h\nu}$ Lumi-Demecolcinacetat beträgt $\Delta[M]_{578}$ +3004. Das IR-Spektrum des Photoisomeren gleicht - bis auf die Abwesenheit der von der NH-Gruppe herrührenden Banden - in charakteristischer Weise dem des ß-Lumicolchicins (vgl. Tab. T 9-2).

Auf Grund dieser Befunde nehme ich an, daß Lumidemecolcin und Lumi-Demecolcinacetat die Bicyclo[3.2.0]heptadienon-Strukturen IIa (N-Methyl-desacetyl-ß-lumicolchicin) bzw. IIb (N-Methyl-ß-lumicolchicin) besitzen:



Für einen strengen Konstitutionsbeweis bieten sich zwei Wege an: a) Überführung von ß-Lumicolchicin in seine Desacetylverbindung und nachfolgende Methylierung zu IIa; b) Photoisomerisierung von 1-Desacetylcolchicin zur entsprechenden Lumiverbindung, die bei der Acetylierung ß-Lumicolchicin, bei der Methylierung Lumidemecolcin liefern sollte.

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob beim Belichten von IIa und IIb in konzentrierter Lösung Analoga des α-Lumicolchicins entstehen; ferner, ob die gegenüber ß-Lumicolchicin veränderte N-Substitution von IIa und IIb die Tendenz zur Bildung von Photo-Stereoisomeren des γ-Lumicolchicin-Typs beeinflußt. Letztere wurden bei der Photoisomerisierung von Demecolcin und Demecolcinacetat möglicherweise nur deshalb nicht aufgefunden, weil ihre Bildung aus IIa bzw. IIb langsamer verläuft als die von γ- aus ß-Lumicolchicin.

Erwartungsgemäß ließen sich auch N-Methyldemecolcin, 2-Desmethyldemecolcin ("Substanz S"), N-Formyl-N-desacetylcolchicin ("Substanz B") und Desacetylcolchicin-D-Tartrat photochemisch umlagern. Bei der Belichtung dieser – ebenfalls freundlicherweise von Herrn Prof. F. ŠANTAVÝ zur Verfügung gestellten - Substanzen unter ultraviolettspektroskopischer Kontrolle (2.5×10^{-5}molar in Methanol unter Ar)*

* Auf der optischen Bank mit Glasoptik. UV-Spektren Nr. 6466,6475,6487,6497,6511,6518,6532, 6543;

beobachtete ich die gleiche spektrale Verschiebung wie in Abb. T 4-1. Es ist daher anzunehmen, daß auch diese Verbindungen wie das Colchicin zu valenzisomeren Bicyclo[3.2.0]-heptadienon-Derivaten photoisomerisieren.

T 4.3 Zusammenfassung

1-Demecolcin und 1-Demecolcinacetat wurden in die Photoisomeren "Lumidemecolcin" bzw. "Lumi-Demecolcinacetat" überführt, die wahrscheinlich das gleiche Grundgerüst besitzen wie das ß-Lumicolchicin.

Inzwischen hat Prof. F. ŠANTAVÝ Lumidemecolcin auch unter den basischen Inhaltsstoffen der Blüten und Knollen von Colchicum autumnale L. nachgewiesen*. Nach der Acetylierung ließ es sich durch Animpfen mit dem von mir dargestellten Lumi-Demecolcinacetat in kristalliner Form isolieren [14].

T 4.4 Literaturverzeichnis zum Kapitel T 4

[1] W.C.WILDMAN in: R.H.F.MANSKE
The Alkaloids.Chemistry and Physiology. Vol.VI.(Suppl.to Vol.I and II.)Chapt. 8.Colchicine and Related Compounds. S.247
Academic Press, New York 1960

[2] Y.UENO
Alkaloids of Meadow Saffron. Part I-IV (Isolation, Derivatives and Structure of Compound F)
J.Pharm.Soc.Japan 73,1227ff.(1953); C.A.48,12755(1954)

[3] W.W.KISSELEW
Gewinnung von N-Methylcolchamin aus Colchicin und über die Identität von Colchamin und Alkaloid F.
Ber.Akad.Wiss.USSR(NS) 96,527(1954); C. 1955, 825

[4] W.W.KISSELEW,G.P.MENSCHIKOW
Chemische Eigenschaften v.Colchamin.
Ber.Akad.Wiss.USSR(NS) 88,825(1953); C. 1955, 824

---

* Und zwar nachträglich in den von ŠANTAVÝ und Mitarb. [12,13] vor dem 3-Desmethylcolchicin mit Äther-Chlf.(2+1) eluierten Fraktionen der Chromatographie "5" (S.813 in [12]) und der Chromatographie "IX" (S. 1299 in [13]). (Private Mitteilung von Prof. ŠANTAVÝ.)

[5] A.UFFER,O.SCHINDLER,F.ŠANTAVÝ,T.REICHSTEIN
Teilsynthese des Demecolcins und einiger anderer Colchicinderivate, Substanzen d.Herbstzeitlose.36.Mitt.
Helv.chim.Acta 37,18(1954)

[6] H.-G.BOIT
Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960 unter besonderer Berücksichtigung der Fortschritte seit 1950. Kap.III, S.28.
Akademie-Verlag, Berlin 1961

[7] F.ŠANTAVÝ
Substanzen der Herbstzeitlose und ihre Derivate IL. Konstitution der Substanzen S und Ta.
Coll.Czech.Chem.Comm.24,2237(1959)

[8] F.ŠANTAVÝ,T.REICHSTEIN
Isolierung neuer Stoffe aus den Samen der Herbstzeitlose Colch.autumn.L. Substanzen d.Herbstzeitlosen u. ihre Derivate. 12.Mitt.
Helv.chim.Acta 33,1606(1950)

[9] F.ŠANTAVÝ,M.TALAŠ
Substanzen d.Herbstzeitlose. 33.Mitt. Isolierung weiterer Substanzen aus den Samen der Herbstzeitlose.
Coll.Czech.Chem.Comm.19,141(1954)

[10] W.W.KISSELEW,G.P.MENSCHIKOW,A.A.BEER
Über die Zusammensetzung von Colchicerin und das neue Alkaloid Colchamin.
Ber.Akad.Wiss.USSR 87,227(1952);
C. 1953, 2768

[11] E.MERCK AG, Darmstadt
Index Merck, S. 244
9.Aufl., Verlag Chemie,Weinheim 1961

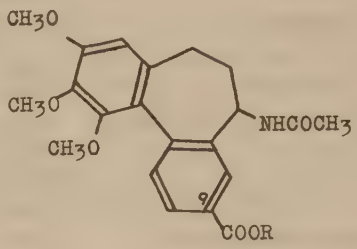
[12] F.ŠANTAVÝ,V.MAČÁK
Substanzen der Herbstzeitlose und ihre Derivate.XXXIV.Isolierung weiterer Substanzen aus den Blüten der Herbstzeitlose (Colch.autumn.L.)
Coll.Czech.Chem.Comm.19,805(1954)

[13] F.ŠANTAVÝ,Z.HOŠŤÁLKOVÁ,R.PODIVÍNSKÝ,H.POTĚŠILOVÁ
Substanzen der Herbstzeitlose etc. XXXVIII.Isolierung weiterer Substanzen aus den Knollen der Herbstzeitlose.
ibidem, 19,1289(1954)

[14] O.-A.NEUMÜLLER,H.J.KUHN,G.O.SCHENCK,F.ŠANTAVÝ
Photoisomerisierung des l-Demecolcins und des l-Demecolcinacetats.
Liebigs Ann.Chem., im Druck

T 5 Allocolchicin und Allocolchicein

(E 51) Colchicin und Isocolchicin, nicht aber Colchicein, werden durch Isomerisierung mit Natriumalkoholat in das Benzoesäuremethylester-Derivat Allocolchicin (Ia) bzw. die freie Säure Allocolchicein (Ib) überführt [1,2].



Ia: R = CH_3
Ib: R = H

Ib ist, wie ŠANTAVÝ [1,3] feststellte, etwas lichtempfindlich und bildet bei jahrelanger Sonnenbestrahlung ein amorphes, nicht identifiziertes Produkt. Ähnlich verhielt sich die I analog gebaute 9-Methoxyverbindung N-Acetylcolchinol-methyläther.

(E 52) Ich untersuchte die Änderung der UV-Absorption von Ia und Ib in Abhängigkeit von der Belichtungszeit in $5x10^{-5}$molarer Methanol-Lösung. Beide Verbindungen blieben bei Bestrahlung mit Hg-Licht unterhalb $33x10^{3}cm^{-1}$ unverändert. Beim Belichten mit dem vollen Spektrum eines Hg-Brenners fiel die Extinktion von Ia langsam ab, eine spektrale Verschiebung trat jedoch nicht ein. Dagegen beobachtete ich unter gleichen Bedingungen beim Allocolchicein außer Extinktionserniedrigung auch eine langwellige Verschiebung des Absorptionsmaximums von 36.2 auf $34.8x10^{3}cm^{-1}$ innerhalb von 16 h.

Eine Deutung dieses Befunds kann noch nicht gegeben werden.

T 5 Literaturverzeichnis zum Kapitel T 5

[1] F.ŠANTAVÝ Préparation de l'acide colchique à partir de la colchicine. Helv.chim.Acta 31,821(1948)

[2] H.FERNHOLZ Über die Umlagerung des Colchicins mit Natriumalkoholat und die Struktur des Ringes C. Liebigs Ann.Chem.568,63(1950)

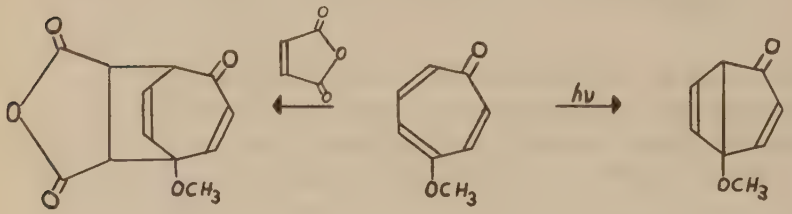
[3] F.ŠANTAVÝ Substanzen der Herbstzeitlose und ihre Derivate.XXII.Photochemische Produkte des Colchicins und einiger seiner Derivate. Coll.Czech.Chem.Comm.16,665(1951)

T 6 Maleinsäureanhydrid-Addukte des Colchicins

T 6.0 Einleitung und Literaturübersicht

Siebengliedrige 1.3-Cyclodiene wie Cycloheptadien-(1.3), Cycloheptatrien, Eucarvon [1], Tropon [2], Tropolon [3] oder γ-Tropolonmethyläther [4] gehen mit Dienophilen wie Maleinsäureanhydrid (MSA) DIELS-ALDER-Reaktionen unter Bildung von Bicyclo[3.2.2]nonan-Derivaten ein.

Die Addition des MSA geschieht in der Regel an den C-Atomen des Diensystems, die bei der photochemischen Valenzisomerisierung dieser Verbindungen zu Bicyclo[3.2.0]hepten-Derivaten (vgl. T 1.0) miteinander verbunden werden.



Eine Übertragung dieser Analogie auf das Colchicin (I) ließ daher vermuten, daß MSA hier das 7a.12-Diensystem angreifen würde, dessen C-Atome 8 und 12 auch bei der Photoisomerisierung des Colchicins zum ß-Lumicolchicin (II) verbrückt werden.

Bis vor kurzem war nur die thermische Methode [1] zur Darstellung von Dien-Addukten bekannt. Neuerdings gelang jedoch auch eine photochemische Addition von Dienophilen an Diene, am besten in Gegenwart von Benzophenon als Sensibilisator [5].

Orientierende Versuche sollten zunächst zeigen, ob Colchicin überhaupt fähig ist, thermisch oder photochemisch MSA zu addieren.

T 6.1 Thermische Darstellung eines Maleinsäureanhydrid-Addukts aus Colchicin

An die frühen WINDAUSschen Arbeiten über das Colchicin anknüpfend hatte bereits BURSIAN [6] 1937 versucht, Colchicin oder Colchicein in Reaktion mit MSA zu bringen, um weitere Informationen über die Natur des Ringes C zu gewinnen. Er erhitzte eine xylolische Lösung von Colchicin und MSA 8 h am Rückfluß (130°), erhielt jedoch kein Reaktionsprodukt.

Ich wählte nun von vornherein schärfere Reaktionsbedingungen als BURSIAN und erhitzte eine Mischung von Colchicin und MSA im Molverhältnis 1:2 im Bombenrohr 8 h auf 180-190°, nachdem ich sichergestellt hatte, daß Colchicin allein bei dieser Temperatur nicht verändert wird (vgl. E 1.3.1.1). Aus dem Colchicin-freien (dsc Analyse), schwarzbraunen Reaktionsprodukt isolierte ich neben teerigen Zersetzungsprodukten mit 11% Ausbeute (bez. auf Colchicin) eine schwach gelbliche, amorphe, stärker als das Colchicin negativ drehende Substanz vom Fp. 169-71° und der Elementarzusammensetzung $C_{26}H_{27}NO_9$ eines Monoaddukts von MSA an Colchicin.

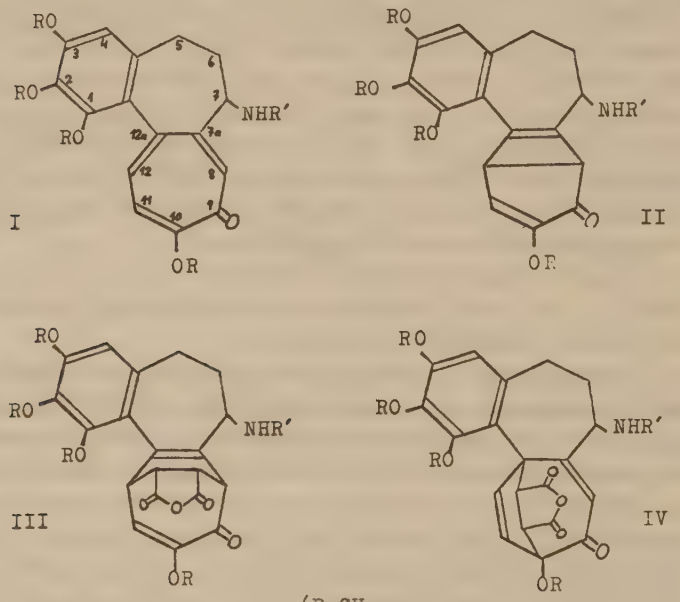
Reaktionsansätze im Molverhältnis 1:1 (8 h bei 180°) und 1:2 (7 h bei 180°) ergaben das gleiche Addukt (IR-Spektrum) neben nicht umgesetztem Colchicin.

Wegen seines stark polaren Charakters ließ sich das Addukt dünnschichtchromatographisch (R_f 0.0 auf SiO_2 G, Äth.-Ee. 20+80) gut von Colchicin (R_f 0.30) unterscheiden.

Das Addukt ließ sich bei Normaldruck mit Raney-Nickel in Essigester nicht und mit PtO_2 in Methanol nur bis zur Aufnahme von 0.24 Mol Wasserstoff hydrieren. Es erwies sich als recht hydrolyseempfindlich: bei Kristallisationsversuchen mit wasserhaltigen Lösungsmitteln wie Methanol oder Essigester erhielt ich nach IR-Spektrum Carbonsäure-haltige Gemische. Versuche zur vollständigen Überführung des Anhydrids in die Säure und ihren Methylester ergaben bisher noch keine einheitlichen Produkte.

Aus dem IR-Spektrum des Addukts lassen sich einige Rückschlüsse auf dessen Struktur ziehen. Die C=O-Gruppen der

cyclischen Anhydrid-Gruppierung absorbieren bei 1866 und 1790 cm^{-1}, der aromatische Ring bei 1595, 1565 und 1497cm^{-1} und eine C=O-konjugierte C=C-Doppelbindung bei 1623cm^{-1}. Bei 1540 erscheint die "Amidbande II" (vgl. T 9.1); eine Reihe von nicht exakt zuzuordnenden, aber ebenso wie die Schwingungen des aromatischen Ringes auch in anderen Colchicin-Derivaten auftretenden Gerüstschwingungen findet sich bei 1466, 1408, 1374 und 1330cm^{-1}. Die Absorption der C=C-konjugierten C=O-Gruppe fällt offenbar in einer breiten, intensiven Bande mit Schwerpunkt bei 1695cm^{-1} mit der des Amid-Carbonyls zusammen.



(R=CH_3;
R=Acetyl)

Das IR-Spektrum ähnelt somit denen von Verbindungen des ß-Lumicolchicin-Typs (II) (vgl. T 9.1). III und IV sind daher die wahrscheinlichsten Strukturformeln für das Addukt. Die Lage des UV-Maximums* des Addukts ($\underline{39.1}$x$10^3$$cm^{-1}$ (logε4.15))

* UV-Maximum (Äthanol) von Tropon-MSA-Addukt [7]: $\underline{43.9}$(logε 3.80); von γ-Tropolonmethyläther-MSA-Addukt [4]: $\underline{43.3}$ (logε 3.95).

spricht mehr zugunsten der den Styrol-Chromophor nicht enthaltenden Struktur IV. IV läßt sich allerdings noch schlechter als III mit der schlechten Hydrierbarkeit des Addukts vereinbaren. Zudem hat sich die Ausbildung des Styrol-Chromophors als ein offenbar wesentlicher energetischer Faktor bei der Bildung von Photoisomeren des Colchicins, Colchiceins und Isocolchicins [8] erwiesen; was natürlich nicht besagt, daß die Konjugation zwischen den Ringen A und C nicht bei drastischen Reaktionsbedingungen und geeigneten Partnern doch aufgehoben werden könnte.

Eine Entscheidung zwischen den Strukturformeln III und IV auf Grund des Kernresonanz-Spektrums (vgl. T 9.2) zu treffen, war wegen dessen ungenügender Auflösung noch nicht möglich.

T 6.2 Photochemische Darstellung eines Maleinsäureanhydrid-Addukts aus Colchicin

Einkernige Aromaten reagieren im allgemeinen nicht mit MSA. Unter Bestrahlung in Gegenwart eines Sensibilisators wie Benzophenon addieren sie jedoch, wie G.O.SCHENCK und R.STEINMETZ [5] fanden, 2Mol MSA unter Bildung von gemischten C_6- und C_4-Cyclo-Addukten. Es lag nun nahe zu prüfen, ob Colchicin auch auf photochemischem Wege ein MSA-Addukt liefert.

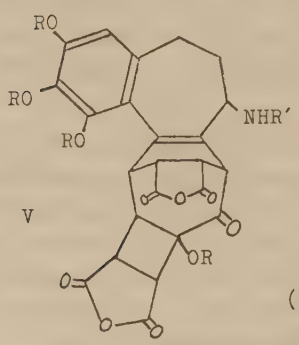
Ich belichtete daher Colchicin in Dioxan-Lösung* unter Ar in Gegenwart solcher Mengen MSA und Benzophenon (Molverhältnis 1:4:5), daß die Lumicolchicin-Bildung praktisch vollständig unterdrückt wurde, und erhielt ein stark polares (R_B 0.0) Produkt. Parallelversuche ohne MSA bzw. Benzophenon lieferten etwas Benzpinakon neben ß- und γ-Lumicolchicin bzw. ß-Lumicolchicin, jedoch kein anderes Produkt.

Das ebenso wie Colchicin negativ drehende Produkt erwies sich als ein Gemisch. Nach Abtrennung von MSA, Benzophenon und wenig Benzpinakon wurde es durch Extraktion mit $CHCl_3$ in

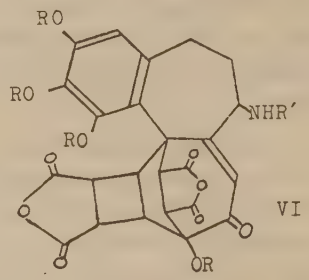
* Dioxanyldiphenylcarbinol [9] trat hierbei nicht auf.

eine $CHCl_3$-lösliche und eine $CHCl_3$-unlösliche Fraktion* zerlegt, die stark unterschiedliche Schmelzpunkte und Analysendaten aufwiesen. Die IR-Spektren dieser Fraktionen waren sehr ähnlich, zeigten aber trotz Anwendung trockener Lösungsmittel bei der Aufarbeitung Säure- neben Anhydrid-Banden. Ein Veresterungsversuch durch Kochen mit Methanol-Schwefelsäure ergab nur Schmieren. Äquivalenttitration, Analysendaten und Molgewichtsbestimmung zeigen jedoch, daß wahrscheinlich ein teilweise hydrolysiertes (IR-Sp.) Di- oder Triaddukt des Maleinsäureanhydrids an Colchicin vorlag. Auch die durch alkalische Hydrolyse des Addukts erhaltene Säure (Fp. 185-90°(Z.)) ergab keine eindeutig interpretierbaren Analysendaten. Das Anhydrisieren des Produkts mit Acetanhydrid lieferte ein bei 170-73° schmelzendes Präparat, das zwar keine Schmelzpunktsdepression mit dem thermisch hergestellten Colchicin-MSA-Addukt ergab, nach IR- und UV-Spektrum (Max. bei $\underline{36.7}\times10^3 cm^{-1}$) aber nicht mit diesem identisch ist.

Die anhydrisierte Probe zeigte im IR-Spektrum die Anhydrid-Carbonyl-Absorption bei 1859 und $1789 cm^{-1}$, die Amidbande II bei $1543 cm^{-1}$, aromatische Ringschwingungen bei 1592 und $1497 cm^{-1}$, Gerüstschwingungen bei 1456, 1404, 1374 und $1321 cm^{-1}$ sowie Banden bei 1748 (C=O) und $1634 cm^{-1}$(C=C?).



V



VI

($R=CH_3$; R=Acetyl)

* 1.8 bzw. 0.5g aus 2g Colchicin + 2g MSA bei 22.7 h Belichtungszeit; SOLIDEX-Apparatur.

Da die Anwesenheit der Aromatenbanden eine Addition von MSA an die Styrolgruppierung ausschließt, ergeben sich als mögliche Strukturen für ein bis-Addukt bei 1.4- und 1.2-Addition von MSA die Formeln V und VI.

T 6.3 Literaturverzeichnis zum Kapitel T 6

[1] K.ALDER in: W.FOERST — Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie. Band I. Die Methode der Diensynthese. S. 251. Verlag Chemie, Weinheim 1949.

[2] T.NOZOE,Y.TOYOOKA — Diels-Alder Reaction of Troponoids. II. Adducts of Halotropones and Maleic Anhydride. Bull.Chem.Soc.Japan 34,623(1961)

[3] T.NOZOE,S.SETO,T.IKEMI — Diels-Alder Reaction of Tropolones with Maleic Anhydride. Proc.Japan Acad.27,655(1951);29,107(1953)

[4] O.L.CHAPMAN,D.J.PASTO — A Diels-Alder Adduct from γ-Tropolone Methyl Ether. J.Amer.chem.Soc.81,3696(1959)

[5] G.O.SCHENCK,R.STEINMETZ — Neuartige durch Benzophenon photosensibilisierte Additionen von Maleinsäureanhydrid an Benzol und andere Aromaten. Tetrahedron Letters No. 21,1(1960)

[6] K.BURSIAN — Über das Colchicin. Ber.dtsch.chem.Ges.71,245(1938)

[7] O.L.CHAPMAN,D.J.PASTO — Photochemical Transformations of Simple Troponoid Systems.I.Photo-γ-tropolone Methyl Ether. J.Amer.chem.Soc.82,3642(1960)

[8] W.G.DAUBEN,D.A.COX — Photochemical Transformations.XIV. Isocolchicine. J.Amer.chem.Soc.85,2130(1963)

[9] G.O.SCHENCK,H.-D.BECKER,K.-H.SCHULTE-ELTE,C.H.KRAUCH — Mit Benzophenon photosensibilisierte Autoxydation von sek. Alkoholen und Äthern. Darstellung von α-Hydro-peroxyden. Chem.Ber.96,509(1963)

T 7 Versuche zur sensibilisierten Photo-Oxydation des Colchicins und der Lumicolchicine

T 7.1 Colchicin

JACOBJ [1] beobachtete 1890 in Colchicinproben, die längere Zeit unter Luftzutritt im Licht gestanden hatten, die Bildung des amorphen, braunen, in Chloroform schwerer löslichen "Oxydicolchicins" $(C_{22}H_{25}NO_6)_2O$. Das gleiche Produkt erhielt er aus ebenso behandelten Colchicum-Samen oder durch Ozonisierung des Colchicins. Es erwies sich an Fröschen als stärker toxisch als reines Colchicin. Ob Oxydicolchicin eine einheitliche Substanz darstellt oder ein Gemisch verschiedener Oxydationsprodukte des Colchicins, ist nicht bekannt.

In der Absicht, zu einem Peroxyd des Colchicins zu gelangen, wandte ich die von G.O.SCHENCK [2,3] entwickelte Methode der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf das Colchicin an.

(E 7.1.1) Eine sauerstoffgesättigte alkoholische Colchicinlösung nahm, in Gegenwart von Bengalrosa als Sensibilisator mit Hg-Licht bestrahlt, rasch Sauerstoff auf. Ich brach den Versuch ab, nachdem 1.15 Mol O_2 verbraucht worden waren, und erhielt nach Abtrennung des Sensibilisators durch Chromatographie ein orangerotes, mit KJ in Eisessig unter kräftiger Jodausscheidung reagierendes Öl, aus dem ich durch Umfällen bei tiefer Temperatur eine ebenso gefärbte amorphe Substanz vom Fp. 106° gewann. Die Elementaranalyse entspricht einem Colchicin-Hydrat oder -Oxyd.

(E 7.1.2) Auch die sensibilisierte Photo-Oxydation mit Luft (wegen starken Schäumens ohne Registrierung des O_2-Verbrauchs) in wäßriger Lösung führte zu einem peroxydisch reagierenden orangeroten Öl, aus dem ich eine rote amorphe Substanz vom Fp. 109-14° erhielt, die nach der Elementaranalyse einen gegenüber Colchicin um etwa 2 bis 4 Atome erhöhten Sauerstoffgehalt besaß.

Die IR-Spektren beider Photo-Oxydationsprodukte sind praktisch gleich und zeigen statt der tropolonischen Carbo-

nylbande des Colchicins (1618cm^{-1}) eine C=O-Bande bei 1712 cm^{-1}. Es muß daher angenommen werden, daß eine Veränderung des Tropolon-Ringes C eingetreten ist.

(E 7.13) Auch im System Pyridin-Protoporphyrinmethylester nahm Colchicin rasch Sauerstoff auf; die Aufarbeitung ergab auch hier ein orangerotes Öl.

(E 7.14-8) Weitere Versuche wurden im Halbmikromaßstab* in Pyridin ausgeführt. Als Lichtquelle diente eine Natriumdampf-Lampe, deren Verwendung die Bildung von Isomerisierungsprodukten des Colchicins ausschloß. Als geeignete Sensibilisatoren erwiesen sich Bengalrosa, Methylenblau und vor allem Hämatoporphyrin (größte O_2-Aufnahmegeschwindigkeit). Nach Aufnahme von 1 Mol O_2 waren im Dünnschichtchromatogramm drei bzw. vier Reaktionsprodukte nachzuweisen; eines davon, das etwa den gleichen R_F-Wert aufwies wie das ß-Lumicolchicin, konnte ich mit Peroxyd-Sprühreagens nach RIECHE [4] als peroxydisch identifizieren. Die nicht-peroxydischen Flecken besaßen eine schwache gelbliche Eigenfärbung; die orangerote Färbung der oben beschriebenen Photo-Oxydationsprodukte ist wahrscheinlich auf die Anwesenheit dieser Nebenprodukte zurückzuführen. Nicht umgesetztes Colchicin war in den photooxydierten Lösungen (Na-Lampe, 1 Mol O_2) nicht mehr enthalten.

Die katalytische Hydrierung (Raney-Ni) einer mit 1 Mol O_2 (Pyridin/Hämatoporphyrin) photooxydierten Colchicinlösung führte rasch zur Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff; ein zweites wurde mit wesentlich geringerer Geschwindigkeit aufgenommen. Die hydrierte Lösung enthielt ebenfalls ein Gemisch von mindestens drei unbekannten Substanzen.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß es durch Chromatographie des hydrierten Photo-Oxydationsgemischs möglich sein sollte, Reduktionsprodukte eines - noch hypothetischen - Colchicinperoxyds darzustellen.

---

* Beschreibung der Apparatur s. A 3.3.3.

T 7.2 Sensibilisierte Photo-Oxydation von α- und ß-Lumicolchicin

(E 72.1) α-Lumicolchicin nahm bei der Photo-Oxydation in Pyridin/Hämatoporphyrin mit Natrium-Licht (Photoisomerisierung ausgeschlossen) innerhalb von 160 min. nur 0.18 Mol O_2 auf; beim Umschalten auf Hg-Licht setzte dagegen eine fast linear verlaufende Sauerstoffaufnahme ein. Nach 4 Mol O_2 wurde der Versuch abgebrochen. Bei der anschließenden Hydrierung mit Raney-Nickel nahm die Lösung 0.7 Mol Wasserstoff auf. Sowohl die photooxydierte wie die hydrierte Lösung enthielten der dsc Analyse zufolge ß-Lumicolchicin neben nicht eluierbaren polaren Oxydationsprodukten.

(E 72.3) ß-Lumicolchicin verhielt sich gegenüber O_2 in Gegenwart eines Sensibilisators ähnlich. Mit Natrium-Licht nahm es im System Pyridin/Hämatoporphyrin in 83 min. praktisch keinen Sauerstoff auf und blieb dsc unverändert. Mit der Quecksilberdampf-Lampe (Glasgefäß) belichtet, verbrauchte es in 190 min. mit nahezu konstant bleibender Geschwindigkeit 4.9 Mol O_2 (Versuch abgebrochen). Im DSC waren nur ß-LC und nicht-peroxydische, Streifen bildende Zersetzungsprodukte nachzuweisen.

α- und ß-Lumicolchicin sind also der sensibilisierten Photo-Oxydation mit Natrium-Licht nicht zugänglich, nehmen aber im Hg-Licht O_2 auf. Bemerkenswert ist, daß die photochemische Umwandlung von α- in ß-Lumicolchicin durch die Gegenwart des Sauerstoffs nicht verhindert wird.

T 7.3 Literaturverzeichnis zum Kapitel T 7

[1] C.JACOBJ — Pharmakologische Untersuchung über das Colchicumgift. Arch.exp.Path.Pharmakol.27,119(1890); C.1890, 216

[2] G.O.SCHENCK — Typische photochemische Reaktionen ausgewählter Naturstoffe. Strahlentherapie 115,497(1961)

[3] G.O.SCHENCK in: A.SCHÖNBERG — Präparative organische Photochemie. Springer,Berlin 1958.

[4] A.RIECHE, M.SCHULZ — Papierchromatographie organischer Peroxyde. Angew.Chem. 70,694(1958)

T 8 Oxy-ß-lumicolchicin

T 8.1 Darstellung des Oxy-ß-lumicolchicins

Die Methode der Oxydation mit aktivem Braunstein im inerten, nicht-wäßrigen Medium bei Zimmertemperatur eignet sich vor allem zur Darstellung α.ß-ungesättigter Carbonylverbindungen aus den zugehörigen Allylalkoholen; jedoch sind auch Oxydationen von N-Alkylgruppen und gesättigten Alkoholen, Dehydrierungen unter Ausbildung von C=C- oder C=N-Doppelbindungen und andere Reaktionen des Mangandioxyds bekanntgeworden [1,2,3].

Beim Schütteln mit MnO_2 in Benzol wurde der Allylalkohol Dihydro-ß-lumicolchicin (vgl. T 1.4.1) innerhalb von 6
(E 8.1.1) Tagen quantitativ oxydiert. Die dünnschichtchromatographische (dsc) Kontrolle der Reaktion zeigte, daß dabei ß-Lumicolchicin entstand. Dieses erreichte jedoch keine zur präparativen Isolierung ausreichende Konzentration, sondern wurde rasch weiter umgewandelt. Nach 10 Tagen enthielt die Reaktionslösung weder Dihydro-ß- noch ß-LC, und die Aufarbeitung ergab ein unbekanntes Produkt, dessen Eigenschaften den Gegenstand dieses Kapitels bilden.

Den Nachweis, daß diese Substanz aus ß-LC (I) und nicht aus Dihydro-ß-LC entsteht, führte ich durch Oxydation von
(E 8.1.2) reinem ß-LC unter gleichen Bedingungen. Dreitägiges Schütteln einer benzolischen ß-LC-Lösung in Gegenwart der 2ofachen Menge MnO_2 ergab mit 82.5% Ausbeute das gleiche Produkt. Daneben entstanden zwei unpolarere Stoffe, die ich nicht untersuchte.

Das neue, "Oxy-ß-lumicolchicin" (Oxy-ß-LC) genannte, Produkt ließ sich leicht isolieren und reinigen, da es ähnlich wie γ-Lumicolchicin in kaltem Essigester nur wenig löslich ist. Es bildet farblose, rhombische Kristalle und schmilzt
(E 8.2.1) unter Zersetzung bei 222-25°, wobei ein Gemisch von 3 bis 4 nicht identifizierten Produkten entsteht; es ist etwas polarer als ß-LC und besitzt eine höhere optische Drehung als

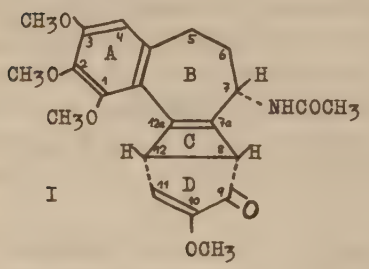
dieses (s.Tab. T 8-1).

Oxy-ß-LC hat nach Elementaranalyse und Molgewichtsbestimmung* die Zusammensetzung $C_{22}H_{25}NO_7$, entsprechend einer Verbindung aus ß-LC und einem Atom Sauerstoff, und enthält eine Acetyl- und vier Methoxyl-Gruppen.

Die MnO_2-Oxydation des ß-Lumicolchicins besteht also in der Addition oder Einschiebung eines O-Atoms, einer Reaktionsart, wie sie von Persäuren, H_2O_2 oder Chromsäure bekannt ist.

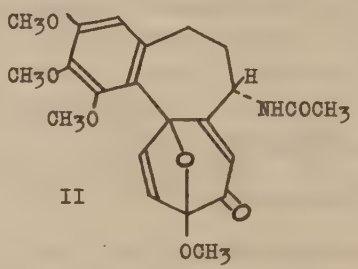
Seiner Zusammensetzung nach ist Oxy-ß-LC ein Isomeres des in der Colchicin-Literatur seit 50 Jahren bekannten "Oxycolchicins", das von ZEISEL [4] durch Oxydation von Colchicin mit Bichromat in saurer Lösung, von ŠANTAVÝ durch Oxydation mit CrO_3 in Eisessig dargestellt wurde [5]. Unter diesen Reaktionsbedingungen lieferte die Oxydation von ß-
(E 8.13) Lumicolchicin zwar mehrere unpolarere Produkte, jedoch kein Oxy-ß-lumicolchicin.

Oxycolchicin ergibt nach dem Erhitzen mit HCl eine $FeCl_3$-Reaktion [4]; es bildet ein Semicarbazon und nimmt 4 Mol katalytisch erregten Wasserstoff auf [5,6]. Mit Kaliumjodid in Essigsäure läßt sich Oxycolchicin zu Colchicein reduzieren [7]. IR-, UV- und NMR-Spektrum machen die Struktur II wahrscheinlich [7,8].



I

ß-Lumicolchicin



II

Oxycolchicin

Die im folgenden beschriebenen Eigenschaften und die physikalischen Daten (Tab. T 8-1) des von mir dargestellten Oxy-ß-lumicolchicins zeigen, daß es nicht mit Oxycolchicin identisch ist.

---

* Kryoskop. in DMSO und isotherme Dest. in Chlf.

Tabelle T 8-1

Physikalische Daten des Oxy-ß-lumicolchicins (vgl.Tab. A-1 u.-2)

	Oxycolchicin $C_{22}H_{25}NO_7$	Oxy-ß-lumicolchicin $C_{22}H_{25}NO_7$	ß-Lumicolchicin $C_{22}H_{25}NO_6$
Fp.	274-76° [5]	222-25°(Z.)	186(2o9-11°)
UV-Maxima [$\tilde{\nu}x10^3cm^{-1}$ (logε)] in CH_3OH	35.6(2.5) 42.7(3.24) (Äthanol) [7]	38.3(4.13) Infl.42-44 (4.27)	Infl.28.5(3.16) 29.8(3.23) Infl.34.5(4.02) 37.7(4.35) 44.7(4.45)
$[\alpha]_D$ (Chlf.)	+318° [5]	ber.:* +342.5°	ber.:* +322.0°
$[\alpha]_{578}$ (Chlf.)	---	+360.4°	+341.0°
R_F	---	0.54	0.60
$R_ß$ (SiO_2 G; Äth.-Ee.20+80)	---	0.90	1.00

T 8.2 Umwandlungen des Oxy-ß-lumicolchicins

Oxy-ß-LC reagiert nicht mit $FeCl_3$, auch nicht nach dem
(E 8.2) Erhitzen mit verdünnter HCl, wobei der dsc Analyse zufolge nur geringfügige Zersetzung unter Bildung von Spuren dreier nicht identifizierter Produkte eintritt. Es ist beständig gegenüber Eisessig und reagiert ebenso wie ß-LC nicht mit Perjodat-Silbernitrat-Reagens auf Glykole, Oxyketone
(E 8.2) und Epoxyde. Versuche, Oxy-ß-LC zu acetylieren, ergaben stets Gemische von Ausgangsmaterial und bis zu drei unpo-
(E 8.2) lareren unbekannten Stoffen. Mit Diazomethan in Gegenwart von wenig Äthanol reagierte es nur spurenweise, ging jedoch nach Zusatz von BF_3-Ätherat** in ein Gemisch von ca. 40% Ausgangsmaterial und zwei neuen Substanzen über. Durch horizontale Chromatographie konnte ich eine davon (44% d.Einw.; Fp. 190-95°) isolieren. Es handelt sich nach dem IR-Spektrum um ein ungesättigtes Keton (C=O-Bande bei 1730cm^{-1});

* Vgl. A 2.3.
** ß-LC reagiert unter diesen Bedingungen nicht.

die Analyse ergab gegenüber Oxy-ß-LC keinen erhöhten Methoxylgehalt*.

Die Abwesenheit einer Hydroxylgruppe wurde schließlich auch dadurch bewiesen, daß das NMR-Spektrum des Oxy-ß-LC in $CDCl_3$ (vgl. T 9.2) sich beim Schütteln mit D_2O nicht veränderte.

(E 822) Beim Belichten (orientierender Versuch) einer Lösung von Oxy-ß-LC in Methanol durch eine Glasoptik entstand ein Gemisch aus Ausgangsmaterial und einem neuen polareren Stoff; die Rotation der Lösung sank dabei auf einen konstanten negativen Wert ab: $[\alpha]_{578}$ +361.5 .... -75.6°. Das Photoprodukt hat nahezu den gleichen Rß-Wert wie γ-Lumicolchicin, kann jedoch nicht mit diesem identisch sein, da im IR-Spektrum des Gemischs die Amidbande II nahe 1540cm^{-1} (in KBr) fehlt. Das photochemische Verhalten des Oxy-ß-LC entspricht also demdes ß-Lumicolchicins. Das negativ drehende Photoprodukt könnte das dem γ-Lumicolchicin analoge Stereoisomere des Oxy-ß-LC darstellen.

(E 823) Colchicin und α-Lumicolchicin reagieren nicht mit Braunstein, während γ-Lumicolchicin ein Gemisch von 9 Substanzen ergab, unter denen ich bisher nur γ-, ß- und Oxy-ß-LC identifizieren konnte. Über die Anwesenheit des Oxy-ß-LC-Photoproduktes in diesem Gemisch kann nichts ausgesagt werden, da sein dsc R_F-Wert nur geringfügig kleiner ist als der des mengenmäßig überwiegenden γ-Lumicolchicins.

(E 824) Oxy-ß-LC ließ sich mit Raney-Ni in Essigester oder PtO_2 in Eisessig unter Aufnahme von 1 Mol H_2 zu einem gesättigten Keton (IR-Spektrum) hydrieren**; das Hydrierungsprodukt ("Dihydro-oxy-ß-LC(kat.)"; Fp.208-12°(Z.)) enthielt noch Spuren eines Nebenprodukts. Dieses erwies sich als dsc identisch
(E 826) mit dem einheitlichen "Tetrahydro-oxy-ß-LC" ($C_{22}H_{29}NO_7$; Fp. 228-30°(Z.)), das auch bei der $NaBH_4$-Reduktion des Hydrierungsgemischs entstand.

---

* Das Verhalten von Oxy-ß-LC gegen BF_3 allein wurde noch nicht geprüft; es ist möglich, daß es nicht mit CH_2N_2, sondern nur mit BF_3 reagiert hat.

** Unter gleichen Bedingungen nimmt ß-LC 2 Mol H_2 auf; dabei wird auch die C=O-Funktion hydriert.

(E 825) Die Reduktion des Oxy-ß-lumicolchicins mit $NaBH_4$ ergab ein weiteres Reduktionsprodukt, den ungesättigten Alkohol (IR-Spektrum) "Dihydro-oxy-ß-LC(red.)" (Fp. 193-95°(Z.)), (E 827) dessen Doppelbindung mit PtO_2 in Essigester nicht hydriert werden konnte*.

Dihydro-oxy-ß-LC(red.) und Tetrahydro-oxy-ß-LC, deren IR-Spektren OH-Banden zeigen, ließen sich bei Zimmertempe- (E 828) ratur glatt zu dsc einheitlichen, kristallinen Produkten acetylieren. Die IR-Spektren beider Acetate unterscheiden sich nur geringfügig und beweisen die Anwesenheit einer O-Acetyl-Gruppe. Die Acetylbestimmung ergab nur 1.6 bzw. 1.4 Acetyl-Gruppen pro Molekül, was auf die schlechte Verseifbarkeit der N-Acetyl-Gruppe zurückgeführt werden muß**.

Wie im Kapitel T 1.4.1 gezeigt, geht der Enoläther Dihydro-ß-lumicolchicin im sauren Medium in das α-Oxyketon Desmethyldihydro-ß-LC über. Dihydro-oxy-ß-LC(red.) erwies sich als ähnlich säureempfindlich: bei der Behandlung mit sieden- (E 829) der 1n HCl bildete es ein Gemisch zweier noch nicht näher untersuchter Verbindungen, dessen IR-Spektrum die Anwesenheit einer gesättigten Carbonyl- und einer Hydroxyl-Gruppe wahrscheinlich macht.

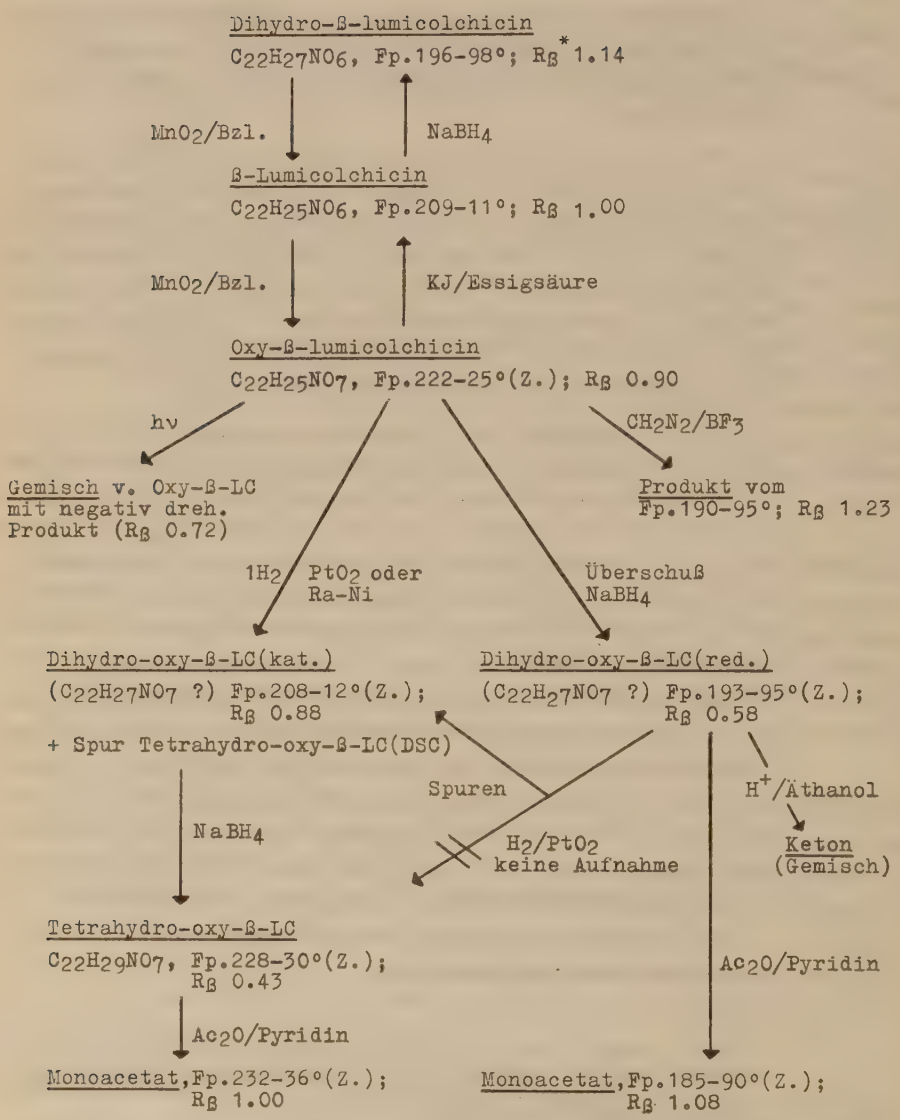
Daß die Reduktionsprodukte des Oxy-ß-lumicolchicins den mit Braunstein eingeführten Sauerstoff noch in der gleichen Bindungsart enthalten wie dieses selbst, geht daraus hervor, (E 8210) daß alle vier Verbindungen beim Erhitzen in einer an KJ gesättigten 50%igen Eisessig-Lösung unter kräftiger Jodausscheidung reagieren. Im Falle des Oxy-ß-LC selbst wurde dabei nur ein Reduktionsprodukt gebildet: ß-Lumicolchicin.

Das reaktive Verhalten des Oxy-ß-lumicolchicins ist in folgendem Schema zusammengefaßt.

---

* ß-LC liefert bei der Boranatreduktion Dihydro-ß-LC (ungesätt. Alkohol); dieses geht bei der katalytischen Hydrierung (1 Mol H_2) in das auch aus ß-LC (2 Mol H_2) erhältliche Tetrahydro-ß-LC über.
Bei dem Hydrierungsversuch entstand in geringer Menge eine im Mischchromatogramm in verschiedenen Systemen mit Dihydro-oxy-ß-LC(kat.) identische Substanz.

** Vgl. Fußnote S.199 über die schlechte Reproduzierbarkeit der N-Acetylbestimmung an Verbindungen der Colchicinreihe.



* SiO_2 G, Äth.-Ee.20+80;, nicht standardisiert, vgl. Tab. A-1

T 8.3 Diskussion der IR-Spektren

Das IR-Spektrum des Oxy-ß-lumicolchicins zeigt ebenso wie das des ß-Lumicolchicins die Absorption eines α.ß-ungesättigten 5-Ringketons bei 1730cm^{-1}(KBr) und die zugehörige C=C-Schwingung bei 1621cm^{-1}. Bei der Reduktion zum Dihydro-oxy-ß-LC(red.) verschiebt sich die C=C-Bande hochfrequent um ca. 24cm^{-1}*, und die C=O-Bande verschwindet, während bei 3509cm^{-1} eine OH-Schwingung erscheint**. Umgekehrt verschiebt sich bei der Hydrierung des Oxy-ß-LC zum Dihydro-oxy-ß-LC(kat) die C=O-Bande hochfrequent um den bei Aufhebung einer C=C-Konjugation zu erwartenden Betrag von ca. 27cm^{-1}, und die C=C-Bande verschwindet. Tetrahydro-oxy-ß-LC zeigt weder eine C=C- noch eine C=O-Bande. Nahezu gleich große Bandenverschiebungen (s.Tabelle T 8-2) beobachtet man bei der Reduktion bzw. partiellen Hydrierung [9] (vgl. Fußnote S.40) des ß-Lumicolchicins. Es ist daher anzunehmen, daß die MnO_2-Oxydation des ß-Lumicolchicins die α.ß-ungesättigte Carbonyl-Gruppe im Ring D und dessen Größe unverändert gelassen hat.

Die Spektren von Oxy-ß-LC und seinen Reduktionsprodukten zeigen intensive scharfe Banden bei 1675-1681cm^{-1}(KBr), die der C=O-Schwingung der $NHCOCH_3$-Gruppe ("Amidbande I") zugeordnet werden müssen. In den Spektren anderer Colchicin- und Lumicolchicin-Derivate (vgl. Tab. T 9-1 bis -3, S.162) liegt die Amidbande I im Bereich 1642-1667cm^{-1}; lediglich Isocolchicin und Colchicerin zeigen erhöhte (1684 bzw. 1686cm^{-1}) Amidfrequenzen. Bei Zustandsänderungen kann sich die Amidbande I verschieben. Gewöhnlich liegt sie in Lösung höherfrequent (um 1680cm^{-1}) als in KBr (vgl. z.B. ß-LC in Tab. T 8-2), entsprechend einer Aufhebung assoziativer Wechselwirkungen beim Übergang zum gelösten Zustand. Ausnahmen von dieser Regel bilden Dihydro-α- und Dihydro-ß-LC, deren Amidbanden im festen wie im gelösten Zustand bei gleichen Frequenzen (1658 bzw. 1653cm^{-1}) liegen (Tab. T 9-3). Die demgegenüber auffallend hochfrequente Amidbande des Oxy-ß-lumicolchicins ist

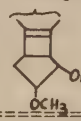
---

* Reproduzierbarkeit im Bereich 1600-1700cm^{-1}: ca. ± 3cm^{-1}.

** Im Spektrum von Oxy-ß-LC ist keine OH-Bande zu finden; die Absorption einer stark assoziierten OH-Gruppe könnte allerdings durch die NH-Absorption maskiert sein. Die Anwesenheit einer OH-Gruppe im Oxy-ß-LC ist jedoch bereits unter T 8-2 ausgeschlossen worden.

Tabelle T 8-2

IR-Banden von Reduktionsprodukten des Oxy-ß-lumicolchicins bzw. des ß-Lumicolchicins [cm^{-1}]

Substanz	Strukturformel	Solvens	C=O Ring D	C=C	C=O Amid	Bemerkungen
ß-Lumicolchicin	(I)	KBr $CHCl_3$ CH_2Cl_2 DMSO	1730 1712 1710 1724	1616 1618 1616 1620	1647 1678 1681 1681	
Dihydro-ß-lumicolchicin		KBr CH_2Cl_2 $CHCl_3$[10]	-- -- --	--* --* 1647	1653 1653 1656	*wahrscheinlich verdeckt durch Amidbande.
α.ß-Dihydro-ß-lumicolchicin [9]		$CHCl_3$[9]	1736	--	1664	
Tetrahydro-ß-lumicolchicin		KBr	--	--	1650	
Oxy-ß-lumicolchicin	?	KBr $CHCl_3$	1730 1715	1621 1618	1675 1675	
Dihydro-oxy-ß-LC(red.)	?	KBr	--	1645	1675	
Dihydro-oxy-ß-LC(kat.)	?	KBr $CHCl_3$	1757** ca.1740**	--	1681	**ber.auf Grund der bei ß- u. Oxy-ß-LC gef. Verschiebung beim Übergang von KBr zu $CHCl_3$
Tetrahydro-oxy-ß-LC	?	KBr	--	--	1675	

ebenfalls in KBr wie in $CHCl_3$ bei der gleichen Frequenz ($1675cm^{-1}$) zu finden.

Weiterhin fällt auf, daß Oxy-ß-LC und seine Reduktionsprodukte zwar gegenüber den Lumicolchicinen und Dihydro-lu-

micolchicinen um etwa 100cm^{-1} langwellig verschobene NH-Valenzschwingungen besitzen, jedoch keine Bande nahe 1540cm^{-1}. Diese Bande tritt auf bei den Lumicolchicinen und -colchiceinen, ihren reduzierten Abkömmlingen und in unscharfer Form auch bei Colchicin und Colchicein, nicht aber bei Demecolcin, Demecolcinacetat und ihren Lumiverbindungen. Sie wird deshalb der NH-Deformationsschwingung der $NHCOCH_3$-Gruppe zugeordnet ("Amidbande II").

Diese Zuordnung kann jedoch wegen der in [11] dargelegten Kontroversen um den Ursprung dieser Bande nur mit Vorbehalt gelten. Es ist nicht hinreichend gesichert, daß die Amidbande II im Bereich um 1550cm^{-1}, obwohl sie in tertiären Amiden fehlt, wirklich von der NH-Deformationsschwingung herrührt; ihre Ursache kann auch die Valenzschwingung der partiellen Doppelbindungscharakter besitzenden C-N-Bindung sein. Gestützt wird die Zuordnung durch den Befund (T 9.1), daß die Absorptionsbande des Dihydro-γ-LC an dieser Stelle beim Übergang vom festen zum flüssigen Lösungsmittel um ca. 20 cm^{-1} langwellig verschoben wird, was bei Deformationsschwingungen der Aufhebung assoziativer Wechselwirkungen entspricht.

Diese Beobachtungen können so erklärt werden, daß bei der Braunstein-Oxydation des ß-LC entweder die Amidgruppe selbst verändert worden oder in ihrer Umgebung eine zu assoziativer Wechselwirkung mit der NH-Gruppe - nicht aber mit dem Amid-Carbonyl - befähigte Sauerstoffunktion eingetreten ist.

Eine Bande bei 1545cm^{-1} tritt auch in den Spektren von Dihydro- und Tetrahydro-oxy-ß-LC-acetat auf. Mangels Substanz konnte ich noch nicht entscheiden, ob diese beiden Verbindungen ebenso wie Oxy-ß-LC mit KJ reagieren, ob also das Auftreten dieser Bande mit einer Veränderung der unbekannten Sauerstoffunktion einhergeht. Die Acetate besitzen zwei scharfe Banden bei 3472 und 3356cm^{-1}, die durch Aufspaltung der NH-Absorption oder das Auftreten einer OH-Gruppe bedingt sein können.

Über die Anwesenheit der tetrasubstituierten Doppelbindung zwischen Ring B und Ring C des ß-Lumicolchicins im Oxy-ß-LC gibt das IR-Spektrum keine Information. Ebensowenig ist es möglich, eine oder mehrere der im Bereich von 740 bis 1260cm^{-1} auftretenden Banden mit hinreichender Sicherheit der Absorption einer cyclischen Äthergruppe zuzuordnen. Der aromatische Ring A ist jedoch unverändert, da die aromatischen

Ringschwingungen nahe 1600 bzw. 1575 bzw. 1500cm^{-1} auch im Spektrum des Oxy-ß-LC identifiziert werden können.

T 8.4 Zur Konstitution des Oxy-ß-lumicolchicins

Die geschilderten Befunde stellen folgende Forderungen an eine Strukturformel für das Oxy-ß-lumicolchicin:

a) Die Bindungsart des mit MnO_2 eingeführten Sauerstoffatoms muß relativ labil sein und die Bildung von ß-LC als einzigem Produkt der Reaktion mit KJ erlauben. Die O-Funktion muß die IR-Absorption der $NHCOCH_3$-Gruppe beeinflussen können.

b) Der Sauerstoff kann nicht in Form einer OH-Gruppe gebunden sein (IR, NMR, $FeCl_3$- und KJ-Reaktion, Acetylierungs- und Methylierungsversuche).

c) Der Sauerstoff darf nicht an die N-Acetyl-Gruppe gebunden sein (IR, Gruppenanalyse, Ausbleiben der MnO_2-Oxydation beim Colchicin).

d) Die MnO_2-Oxydation muß den Ring A des ß-Lumicolchicins unverändert gelassen haben (IR, NMR, Gruppenanalyse, Ausbleiben der MnO_2-Oxydation beim Colchicin).

e) Der Ring D muß ebenfalls unverändert geblieben sein (IR, Gruppenanalyse, Reduktionsprodukte, photochemisches Verhalten).

Das O-Atom muß daher in die Ringe B und/oder C des ß-Lumicolchicins eingetreten sein, und zwar unter Beteiligung der 7a(12a)-Doppelbindung, die das Colchicin nicht besitzt.

Hierfür spricht auch das UV-Spektrum des Oxy-ß-lumicolchicins (vgl. Tabelle T 8-3), das außer einer breiten Schulter bei 42-44x10^{3}cm^{-1} nur e i n Absorptionsmaximum bei 38.3 besitzt, das 0.6x10^{3}cm^{-1} höherfrequent und wesentlich weniger intensiv ist als die langwellige Hauptbande des ß-LC. Die UV-Spektren der drei Ring-D-Reduktionsprodukte des Oxy-ß-LC sind praktisch identisch miteinander (Tab. T 8-3). Dagegen liegen die Banden des Dihydro-ß-LC (isolierte Doppelbindung im Ring D) deutlich längerwellig als die des Tetrahydro-ß-LC (Strukturformeln vgl. Tab. T 8-2, S. 154), das nur noch den Trimethoxystyrol-Chromophor besitzt. Dieser

Tabelle T 8-3

UV-Maxima von Reduktionsprodukten des Oxy-ß-lumicolchicins bzw. ß-Lumicolchicins (in Methanol)

Substanz	$\bar{\nu}x10^3 cm^{-1}$	ε	$\bar{\nu}x10^3 cm^{-1}$	ε	Substanz
ß-Lumicolchicin	Infl. 28.5	1450			
	29.8	1700			Oxy-ß-Lumicolchicin
	Infl. 34.5	10500			
	37.7	22400	38.3	13500	
	44.7	28200	Infl. 42-44	18600	
Dihydro-ß-LC	36.1	19950	Infl. 35.6	650	Dihydro-oxy-ß-LC(red.)
	44.2	25100	36.7	710	
			Infl. 42-44	9550	
α.ß-Dihydro-ß-LC [9]	35.3	19950	Infl. 35.6	760	Dihydro-oxy-ß-LC(kat.)
	Infl. 43.7	18200	36.7	870	
	46.5	19950	Infl. 42-44	11500	
Tetrahydro-ß-LC	36.6	19950	Infl. 35.6	690	Tetrahydro-oxy-ß-LC
	44.4	23400	36.6	740	
			Infl. 42-44	8910	

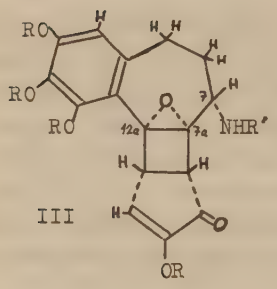
Effekt ist möglicherweise auf eine elektronische Wechselwirkung zwischen der tetrasubstituierten 7a(12a)- und der Ring-D-Doppelbindung zurückzuführen, die einander wegen der sterischen Anordnung des Ringes D räumlich nahe sind*. Besonders auffällig ist, daß die Extinktion im Absorptionsmaximum des Oxy-ß-lumicolchicins rund doppelt so groß ist wie bei seinen Reduktionsprodukten. Demgegenüber wird die Extinktion des ß-Lumicolchicins durch Hydrierung oder Reduktion nur geringfügig gesenkt.

Eine Erklärung dieser Erscheinungen bietet die Annahme, daß der Sauerstoff an die 7a(12a)-Doppelbindung des ß-LC addiert wurde. Die Konjugation dieser Gruppe mit dem Phenylkern und ihre Wechselwirkung mit dem Ring-D-Chromophor kann infolgedessen nicht mehr zur Lichtabsorption des Gesamtsystems beitragen. Die Abspaltung des Sauerstoffs bei der Reaktion mit Kaliumjodid wäre wegen der Wiederherstellung dieser Konjugation energetisch begünstigt. Eine 7a.12a-Epoxy-Gruppe

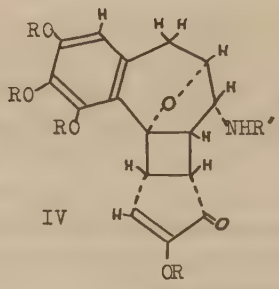
* Eine "homokonjugative" π-Elektronen-Wechselwirkung nichtkonjugierter Doppelbindungen wurde beim Bicyclo[2.2.1]heptadien mit Hilfe wellenmechanischer Berechnungen nachgewiesen [12]. Die anomal langwellige Absorption des Photo-γ-tropolonmethyläthers [13], eines Bicyclo[3.2.0]-heptadienons, wird auf die gleiche Ursache zurückgeführt.

könnte in Wechselwirkung mit dem NH der $NHCOCH_3$-Gruppe treten, wenn sie zu dieser cis stände. Diese Konfiguration würde auch verständlich machen, warum Oxy-ß-LC im Vergleich mit ß-LC schwer hydrierbar ist. Ich schlage daher die Struktur III für das Oxy-ß-lumicolchicin vor.

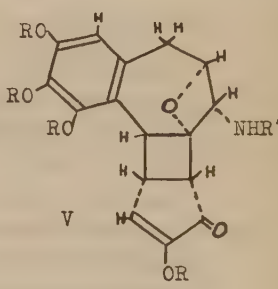
Der Versuch, diese Struktur durch Oxydation von ß-, Dihydro-ß- und Tetrahydro-ß-LC mit Phthalomonopersäure in $CHCl_3$ (-5°,24 h) zu Oxy-ß-LC, Dihydro-oxy-ß-LC(red.) bzw. Tetrahydro-oxy-ß-LC zu beweisen, mißlang. In allen Fällen, auch beim Tetrahydro-ß-LC, wo eine andere Reaktion der Persäure als die Addition eines O-Atoms an die 7a(12a)-Doppelbindung unwahrscheinlich ist, entstanden unbekannte, mit Oxy-ß-LC und seinen Reduktionsprodukten nicht identische Produkte (dsc Vergleich der Reaktionslösungen). Da der Angriff der Persäure aber nicht auf der gleichen Seite des Moleküls zu erfolgen braucht wie der des Braunsteins, widerlegt dieser Befund die Struktur III nicht.



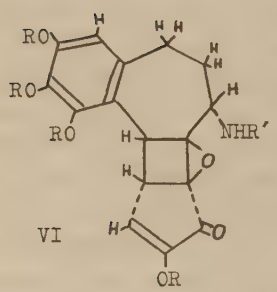
III



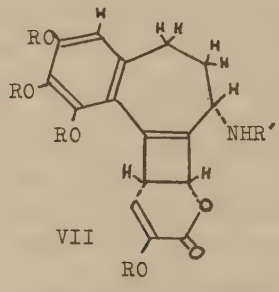
IV



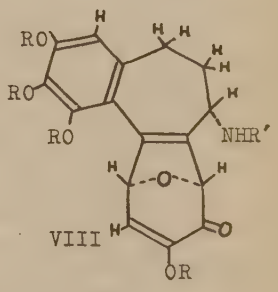
V



VI



VII



VIII

(R = CH_3; R'= $COCH_3$)

Für Strukturen wie IV, V und VI, deren Bildung mit 1.3- bzw. 1.4-Wasserstoffverschiebung verbunden wäre, ergibt sich aus dem NMR-Spektrum des Oxy-ß-LC (vgl. T 9.2), das sich außer in einer Verschiebung der Amid-Methyl-Resonanz nach höheren Feldstärken von dem des ß-Lumicolchicins nicht signifikant unterscheidet, kein Anhaltspunkt. Zu IV und V analoge Strukturen, in denen der Sauerstoff jedoch an C-7 gebunden ist, sind wenig wahrscheinlich, da das bei der KJ-Reduktion des Oxy-ß-LC entstehende ß-LC optisch aktiv ist.

Die Strukturen VII und VIII können nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, obwohl VII nur mit einem Teil der experimentellen Befunde im Einklang steht und die Bildung von VIII nur schwer verständlich wäre.

Die Bildung eines Epoxyds mit Braunstein ist meines Wissens in der Literatur bisher nicht beschrieben worden, stellt jedoch ein Analogon zu der bekannten Methode der Epoxydierung tetrasubstituierter Doppelbindungen mit Chromsäure in Eisessig dar [14,15]. Die Stabilität des Oxy-ß-lumicolchicins gegenüber PtO_2/H_2/Eisessig, HCl und Alkali ($NaBH_4$-Reduktion) findet Parallelen in den Eigenschaften einiger bekannter, schwer oder nicht hydrierbarer [16,18] bzw. säurestabiler [17] Epoxyde.

T 8.5 Literaturverzeichnis zum Kapitel T 8

[1] R.M.EVANS — Oxidations by Manganese Dioxide in Neutral Media. Quart.Rev.(London) 13,61(1959)

[2] J.ATTENBURROW — A Synthesis of Vitamin A from Cyclohexanone. J.chem.Soc. (London) 1952,1094

[3] E.F.CURRAGH,H.B.HENBEST,A.THOMAS — Amine Oxidation.VII.Cleavage of Tetra-N-Substituted 1.2-Diamines by Manganese Dioxide. J.chem.Soc.(London) 1960,3559

[4] S.ZEISEL,A.FRIEDRICH — Über das Oxycolchicin. Mh.Chem.34,1181(1913)

[5] F.ŠANTAVÝ — Substanzen der Herbstzeitlose und ihre Derivate. 31.Mitt. Bemerkungen zur Konstitution des sogenannten Oxycolchicins. Chem.Listy 46,488(1952); C.A.47,4326 (1953); C.Sonderband 1950/54,Teil 13, 8486

[6] A.WINDAUS — Untersuchungen über die Konstitution des Colchicins. Liebigs Ann.Chem.439,59(1924)

[7] G.L.BUCHANAN,J.K.SUTHERLAND
Oxycolchicine.
Chem.and Ind.(London) 1958,418

[8] G.L.BUCHANAN,A.L.PORTE,J.K.SUTHERLAND
Oxycolchicine: An Oxidation Product of Colchicine.
Chem.and Ind.(London)1962,859

[9] O.L.CHAPMAN,H.G.SMITH,R.W.KING
The Structure of α-Lumicolchicine: Some Examples of Diamagnetic Shielding by the Carbon-Oxygen Double Bond.
J.Amer.chem.Soc.85,806(1963)

[10] dieselben
The Structure of ß-Lumicolchicine.
J.Amer.chem.Soc.85,803(1963)

[11] L.J.BELLAMY
Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution. S.170ff.
Steinkopf, Darmstadt 1955.

[12] C.F.WILCOX,S.WINSTEIN,W.G.McMILLAN
Neighboring Carbon and Hydrogen. XXXIV.Interaction of Non-conjugated Chromophores.
J.Amer.chem.Soc.82,5450(1960)

[13] C.L.CHAPLAN,D.J.PASTO
Photochemical Transformations of Simple Troponoid Systems.I.Photo-γ-Tropolone Methyl Ether.
J.Amer.chem.Soc.82,3642(1960)

[14] L.F.FIESER,M.FIESER
Steroids. S.240,662.
Reinhold, New York 1959.

[15] L.RUZICKA,O.JEGER,M.WINTER
Zur Lage der Carboxylgruppe bei der Oleanolsäure und der Glycyrrhetinsäure.
Helv.chim.Acta 26,265(1943)

[16] R.C.ELDERFIELD
Heterocyclic Compounds, Vol. 1.
Wiley,New York 1950.

[17] J.L.JUNGNICKEL
Determination of the α-Epoxy Group.
Organic Analysis, Vol.I, S.127.
Interscience Publ.,New York 1953.

[18] P.A.PLATTNER,L.RUZICKA,H.HEUSSER,K.MEIER
Über Steroide und Sexualhormone. 134. Mitt. Stereoisomere 14.15-Oxyde der Steroidreihe.
Helv.chim.Acta 29,2023(1946).

T 9 Infrarot- und Kernresonanz-Spektren

T 9.1 Infrarot-Spektren von Derivaten des Colchicins und der Lumicolchicine

Da bisher nur wenig Literatur über die Infrarot-Spektroskopie von Verbindungen des Colchicin-Typs [1,2,3,4] und über die der Lumicolchicine bzw. ihrer Derivate erschienen ist, habe ich die Absorptionsbanden der wichtigsten, im Rahmen der vorliegenden Arbeit dargestellten Verbindungen in Tabellenform zusammengestellt und, soweit möglich, bestimmten Strukturelementen zuzuordnen versucht. Die Tabellen vermitteln auch dort, wo noch keine Zuordnung getroffen werden konnte, einen vergleichenden Überblick darüber, welche Banden an einen bestimmten Molekül-Typ gebunden sind.

Sie enthalten sämtliche Banden des Spektralbereichs 1300-3700cm^{-1}(7.7-2.7μ); die für die Identifizierung wichtigen, aber schwer zuzuordnenden Banden des langwelligen "finger-print"-Gebiets können den Abbildungen im Anhang entnommen werden. Vgl. Spektrenverzeichnis A 5, S. 298.

Die Verbindungen mit Tropolon- oder Tropolonäther-Charakter zeigen die tropolonische Carbonylschwingung im Bereich 1616-1626cm^{-1}; bei Demecolcin (1626cm^{-1}) und Demecolcinacetat (1621cm^{-1}) liegt diese Bande höherfrequent als bei Colchicin (1618cm^{-1}).

Für die Carbonylgruppe im Ring D der hydrierbaren Lumiverbindungen (α.ß-ungesättigte 5-Ringketone) ist eine starke Bande zwischen 1706 und 1730cm^{-1} charakteristisch. Die höhere C=O-Frequenz des α-Lumicolchicins und des Lumicolchiceins A (1740 bzw. 1770cm^{-1}) entspricht dem gesättigten Charakter dieser Ketone, die sich katalytisch nicht hydrieren lassen. Die C=O-Absorption des LC A fällt in den Frequenzbereich von 4-Ringketonen.

Die hydrierbaren Lumicolchicine (z.B. ß-LC, LC B, Lumidemecolcin) absorbieren bei 1608-1620cm^{-1}, die nicht hydrierbaren dagegen nicht; diese Bande wird daher der Valenzschwingung der mit der C=O-Gruppe im Ring D konjugierten Doppelbindung zugeschrieben. Beim Aufheben der C=O-Konjugation ver-

Tabelle T 9-1

Infrarot-Banden tricyclischer Colchicin-Derivate im Bereich 1300-3700cm^{-1} (KBr-Pressling; NaCl-Prisma)

Substanz	OH	NH	-CH und =CH	C=O Amid I	C=O Tropolon	Ringschw. arom. u. Trop.	Amidbande II	Aromat. u. Gerüstschwing.	ferner u.a. gemeinsame Banden nahe
Demecolcin	--	3378 sch.	2985 2882w 2833w	--	1626	1597 1580	--	1497 1403 1475 1366I 1439 1355 1326	1258
Demecolcinacetat	--	--	2940 2840w	1653	1621	1600 bis 1570	--	1495 1410 1475I bis 1466 1397 1435 1357 1328	1195 1175 1140
Colchicerin	--	3344w 3297	2950 2857w 2809w	1686	1618	1592 1572	1555I 1538I	1493 1399 1466 1370w 1439 1348 1325	1093 1047 1015
Colchicin	--	3425 br. 3268 br.	3050w 2924 2840w	1664	1618	1592 1575	-1546 1538	1493 1404 1466 1372 1439 1355 1325	980 926 917
Colchicin (CCl_4; 1-0,05%)	--	3257	2994 2924 2833	1678	1618	1595 1575	-1546 1538I	1490 1464 1437 ⊖	850 800 775
Colchicein	3570-3125 br. (3425)(3165)		3058w 2940 2840w	1664	1616	1605I	1563 bis 1534	1493 1381 1470 1366I bis 1353 1440 1328 1430I 1404	
Colchicein (CH_2Cl_2; 10≤1%)	3390 sch.	3280 3175I	3050w 2940 2840w	1730w 1681	1618	1605 bis 1592	1553 1536I	1508I 1435w 1493 1406 bis 1366w 1480 1355 1460 1325 1453	
Isocolchicin	--	3310 3257 3205I	3050w 2950 2857w	1684	1616	1600I 1570	1558I 1543	1493 1408 1466 1370I 1453I 1328	
Allocolchicin	--	3268	3067w 2940 2857w	1730 (C=O Ester)	1653 (Amid)	1600 1567	1543w	1495 1379 1468 1353 1439w 1332 1408 1307	1242 1198 1050
Allocolchicein	3497 2630w	3279	3077w 2950 2874w	1706 (C=O Säure)	(1652) 1634 (Amid)	1600 1567	1543	1493 1353 1460 1333 1406 1300 1379	1012 913 778

Zeichenerklärung: w = schwach; sch.= scharf; br.= breite Absorption; ...bis... komplexe Absorption, enthält mehrere nicht aufgelöste Banden; I = Inflexion; ⊖ = Ende des gemessenen Bereichs.

Tabelle T 9-2

Infrarot-Banden der Lumicolchicine und verwandter Verbindungen im Bereich 1300-3700cm^{-1} (in KBr)

Substanz	OH	NH	-CH und =CH	C=O Ring D	C=O Amid I	C=C arom. Ring D	Amid-bande u. II	Aromat. u. Gerüst-schwing.	ferner u.a. gemeinsame Banden nahe
Lumidemecolcin	--	3356w	3106w 3012I 2960 2874w 2817w	1706	--	1608 1595 1570	--	1499 1346 1460 1325 1404 1302 1364	1240-1280 1196
Lumidemecolcin-acetat	--	--	3080w 3000I 2940 2850w	1715	1645I 1631	1608 1592 1567	--	1497 1361 1466 1350 bis 1323 1456 1294 1433w 1403	1130-1145 1095 1060-1035 1005
ß-Lumicolchicin	--	3280	3058w 2950 2850w	1730	1647	1616 1595 1567	1541	1499 1379 1471 1361 1460 1337I 1437w 1326 1408 1295	alle außer α-Lumicolchicin und Lumicolchicein A:
ß-LC (CH_2Cl_2; ges. Lsg.)	--	3390	2940 2840	1710	1681	1616 1595 1567	1543I 1520I 1508	1499 1462 Θ	
ß-LC (DMSO; 12%)	--	3510	3310 2925 2880	1724	1681	1620 1597 1567I	1550	1504 1475 Θ	
ß-LC ($CHCl_3$; 12%)	--	3425w, sch. 3380w, I	3012 2950 2850w	1712	1678	1618 1597 1570	1546 bis 1493	1464 1361 1445I 1350I 1404 1328 1376 1287	920-915 857-850 802-790
γ-LC	--	3300	3078w 2933 2833w	1706	1642	1610 1597 1563	1538	1497 1361 1470I 1342w 1456 1328 1404 1321 1379 1294	
LC B	3400 sch.	3290 sch.	3058w 2950 2850w	1712	1647 1634I	1613 1595 1565	1550 1543I	1497 1404 1475I 1389 1464 1359 1456 1350I 1439 1323 1292	
α-LC	--	3570 bis 3230 (Max. 3390)	3077w 2940 2840w	1740	1658	-- 1595 1567 sch	1534	1497 1374 1456 1362 1404 1323 1289	
α-LC (DMSO; 11%)	--	3570 bis 3330 (Max. 3530, 3340)	3030 2890	1751	1675	-- 1597 1567I	1546	1504 Θ	

Fortsetzung

Tabelle T 9-2, Fortsetzung

α-LC ($CHCl_3$; ges.Lsg.)	-- 3370 2995 2940 2835	1733 1667	-- 1543 1595 bis 1565w 1495 (1541I) (1531)	(1499) 1376 1468 1362 bis 1323 1456 1292 1404	s.o.
LC A	-? 3510 bis 3120 (Max. 3330) 2960 2865w	1770 1667	-- 1597 1570bis 1534	1502 1366 1460 1328 1404 1292 1374I	
LC A ($CHCl_3$; 12%)	-? 3485I 3300 sch. 3155I 3070I 3000 2930 2840	1761 1656	-- 1595 1570bis 1534	1499 1376 1462bis 1364 1406 1325 1289	

Tabelle T 9-3

Infrarot-Banden von Reduktionsprodukten der Lumiverbindungen in Tab.T 9-2 im Bereich 1300-3700cm^{-1} (in KBr)

Substanz	OH	NH	-CH und =CH	C=O Amid I	C=C arom.	Amid-bande II	Aromat u. Gerüst-schwing.	ferner u.a. gemeinsame Banden nahe
Dihydro-ß-LC	3450bis 3280	3125	3077w 2960 2882w	1653	1595 1567	1550 1538I	1499 1361 1458 1328 1404 1290 1377	1242 1196 1143 1100 ca.848-835
Dihydro-ß-LC (CH_2Cl_2; 13 bis 1.3%)	3560	3310	3050 2950 2857I	1653	1595 1560I	1546 ⊕		
Dihydro-γ-LC	3597 sch.	3310 sch.	3077w 2950 2890 2857w	1647	1597 1567I	1541	1502 1361 1460 1321 1404 1292 1377	alle außer den vier letztgenannten Verbindungen außerdem bei 1224
Dihydro-γ-LC (CH_2Cl_2; 3%)	3425	3280I	3067 2950 2857	1658	1592 1570	1520	1499 ⊕ 1460 ⊕	
Tetrahydro-ß-LC	3635 sch.	3450 bis 3125	3077w 2960 2865w	1650	1595 1567bis	1536	1499 1361 1456 1323 1404 1289 1376	
Tetrahydro-LC B	3510bis (Max. 3344)	3125	3077w 2950 2865w	1653	1595 1565bis	1534	1502 1381 1479 1362 bis 1325 1453 1289 1404	

Fortsetzung

Tabelle T 9-3, Fortsetzung

Dihydro-α-LC	3570bis3175 (Max.3390, 3300)	3077w 2950 2857w	1658	1592 1567bis1543 1538I	1497 1361 1456 1330 1403 1290 1376I
Dihydro-α-LC (CH_2Cl_2; 12bis1%)	3650 3290	3050 2933 2833	1658	1592 1543 1558I	
LC A-Reduktionsprodukt	3570bis3125 (Max.3367)	2950 2874w	1658 br.	1595 1570bis1534	1499 1361 1460 1323 1404 1290 1377
Desmethyldihydro-ß-LC	3290 3185 sch. sch.	2950 2915w 2841 2695w	1739 (C=O) 1656 (Amid)	1595 1563bis1538	1497 1383 1473 1364 1456 1328 1439w1321 1404 1302 1290
bis-Aldehyd aus ß-LC oder LC B	3570bis 3230	2950 2874w	1718 (HC=O) 1653 (Amid)	1595 1565bis1527	1499 1364 1458 1323 1404 1284 1377

s.o.

schiebt sich die C=C-Bande hochfrequent in den Bereich der intensiven Amidbande und ist daher in den Spektren der ungesättigten Alkohole Dihydro-ß- und Dihydro-γ-LC nicht zu beobachten (vgl. aber Dihydro-ß-LC in $CHCl_3$ [6]; Tab. T 8-2, S.154). Im Falle des Oxy-ß-lumicolchicins (vgl. Tab. T 8-2), dessen Amidbande höherfrequent liegt, ist die Verschiebung der C=C-Bande beim Reduzieren der C=O-Gruppe und ihr Verschwinden beim Hydrieren der Doppelbindung klar erkennbar.

Die Banden bei 1592-1605 und 1490-1502cm^{-1} sind offenbar auf C=C-Schwingungen des aromatischen Ringes A zurückzuführen. Auch eine in allen betrachteten Verbindungen auftretende Bande* bei 1563-1580cm^{-1} muß auf der Anwesenheit des Ringes A beruhen. Bei den tropolonischen und den Allo-Verbindungen ist zusätzlich auch der Ring C aromatisch; die genannte Bande ist daher hier intensiver.

* Im Falle der Lumicolchicine vom Typ des ß-LC enthält diese Bande evtl. auch die Absorption der phenylkonjugierten Cyclobuten-Doppelbindung, die allerdings gewöhnlich schwach und bei etwas höheren Frequenzen zu erwarten ist.

Die komplexe, häufig nicht befriedigend auflösbare Absorption der eine sekundäre Amidgruppe besitzenden Verbindungen bei 1540-1560cm^{-1} entsteht durch Deformations-Schwingungen der NH- oder Valenzschwingungen der C-N-Gruppe [5]; Gestalt und Lage dieser sogenannten "Amidbande II" ändern sich beim Übergang vom festen (KBr) zum flüssigen Lösungsmittel z.T. recht erheblich (vgl. S. 155).

Auch die C=O-Frequenz der Amidgruppe ("Amidbande I") wird in einigen Fällen beim Verändern der Meßbedingungen stark verschoben. Bei Colchicin, Colchicein, α-, ß- und Dihydro-γ-lumicolchicin liegt sie in Lösung bei höheren Frequenzen als in KBr; dagegen zeigen Dihydro-α- und Dihydro-ß-LC in Lösung auch beim Verändern der Konzentration die gleiche Amid-Carbonylfrequenz wie in KBr. Hieraus kann - mit Vorbehalt - auf eine vorwiegend intramolekulare Wasserstoffbrükken-Bindung unter Beteiligung des Amid-Carbonyls bei den beiden letzteren Verbindungen geschlossen werden. Bemerkenswert ist ferner, daß die Amidbanden I des Isocolchicins und der Molekülverbindung aus Colchicin und Demecolcin, Colchicerin, gegenüber der des Colchicins oder Colchiceins um etwa 20cm^{-1} hochfrequent verschoben sind.

Eine eingehendere Untersuchung der interessanten Frage nach den Assoziationsverhältnissen bei den Lumicolchicinen war wegen der zu geringen Löslichkeit der Verbindungen in unpolaren Solvenzien bisher nicht möglich.

T 9.2 Kernresonanz-Spektren

Einen Überblick über die Kernresonanz-Linien einiger der von mir untersuchten Verbindungen und ihre - zum Teil versuchsweise - Zuordnung (vgl. [7]) vermittelt die Tabelle T 9-4. Eine ausführliche Diskussion der NMR-Spektren von ß- und Dihydro-ß-lumicolchicin ist kürzlich von CHAPMAN [6] publiziert worden. Die einwandfreie Identifizierung schwacher Resonanzlinien und die Berechnung der zugehörigen Protonenzahlen wurde in einigen Fällen (vor allem beim α-Lumicolchicin) durch die geringe Löslichkeit der Verbindungen erschwert.

Tabelle T 9-4

Kernmagnetische Resonanzabsorption der Lumicolchicine und verwandter Verbindungen

(Resonanzlinien in ppm (δ) bez. auf Tetramethylsilan = 0; Protonenzahl in Klammern (); 60 MHz.)

Substanz	Solvens	Konz. [%]	$O=C(H)CH_3$	H_2C	H_3CO arom.	H_3CO tropol. bzw. Ring D	C/D $H-C=C-H$	HCN	NH u. OH	HC=C tropol. bzw. arom. Ring D	HC=C tropol. bzw. Ring D
Colchicin	$CDCl_3$*	20	1.98 (3)	≈2.0–2.6 (4)	3.69(3) 3.94(3) 3.97(3)	4.06 (3)	--	≈4.7 (1) (?)		6.60 (1)	6.88;7.06(1); 7.43;7.52(1); 7.73(1)
Colchicein	$CDCl_3$	13	1.98 (3)	≈2.0–2.6 (4)	3.63(3) 3.90(3) 3.93(3)	--	--	≈4.6 (1) (?)		6.57 (1)	7.20;7.39; 7.52;7.63; 7.71 6.4(1?)
β-Lc	$CDCl_3$	15	2.06 (3)	≈1.9–2.1 (2?); 2.65–2.85 (2?)	3.87(3) 3.89(3) 3.99(3)	3.68 (3)	≈3.6–3.65 (1); 4.1; 4.15 (1)	≈4.75 (1)	≈6.15;6.25 (1) (NH ?)	6.49 (1)	6.63;6.69(1?)
β-Lc	DDMSO** oder DDMSO-$CDCl_3$ 1:1		1.88 (3)	≈1.7–2.0; 2.53–2.85	3.82(6) 3.95(3)	3.65 (3)	4.03; 4.08 (1)	4.65–4.9 (1)	7.58;7.73 (1) (NH ?)	6.59	6.62;6.68(2)
Dihydro-β-Lc	$CDCl_3$	17	1.97 (3)	≈2.2(2?); 2.5–2.75 (2)	3.84(6) 3.91(3)	3.60 (3)	H_3CO- 4.6–4.9 (1) (?)	4.25 4.45 (1)	8.47(1) (NH ?) 3.98;4.03 (1) (OH***)	6.49 (1)	5.07;5.10(1)
Oxy-β-Lc	$CDCl_3$	13	1.86 (3)	≈1.7–2.0 (2?); 2.7 (2)	3.83(3) 3.92(3) 4.02(3)	3.70 (3)	3.57 (1?); 4.1; 4.22 (1?)			6.47	6.58;6.61(2)

Fortsetzg.

Tabelle T 9-4
(Fortsetzung)

Substanz	Solvens	Konz. [%]	O=C-H3C	H2C	H3CO- arom.	H3CO- tropol. bzw. Ring D	C/D H -C-C- H	HCN C	NH u. OH	HC=C arom.	HC=C tropol. bzw. Ring D	HC-C
Oxy-ß-Lc	DDMSO		1.72 (3)		3.78; 3.76(6); 3.91(3)	3.62 (3)	≈3.52 (1); ≈4.2 (1)		6.08(1) (NH ?)	6.5-6.6(2)		
α-Lc	DDMSO		1.92 (3)	≈1.8 (2?); ≈2.35 (2?)	3.82; 3.84(6); 3.95(3)	2.93 (3?)		≈4.7 (1?) (?)	7.3-7.5 (1?) (NH ?)	6.77 (1)		≈3.7(2?)
Lc A	DDMSO	17	1.91 (3)		3.76; 3.79; 3.83(9)	--			7.7-7.9 (1) (NH ?)	6.72 (1)		3.6(1?); 4.15-4.33(1)
									7.03(1) (OH ?)			
Dihydro-α-Lc	CDCl3	20	2.00 (3)	2.19; 2.5-2.7	3.87(6) 3.94(3)	3.30 (3)		4.3-4.4 (1)	8.05-8.20 (1) (NH)	6.50 (1)		3.5-3.6(2?); ≈3.8(1)
									≈4.1(1) (OH)			HC-O (?) 4.5-4.7(1)
Therm. Colchicin-MSA-addukt	CDCl3		2.04	2.2-2.5	3.90	3.52				6.59		≈3.74; ≈4.1-4.45
												HC=C (?) 6.2-6.5

* Eigenabsorption ($CHCl_3$) bei 7.3 ppm.
** Hexadeuterodimethylsulfoxyd; Eigenabsorption bei ca. 2.5 ppm.
*** Diese Linien verschwinden beim Schütteln mit D_2O; gleichzeitig erscheint eine neue Linie bei 4.70 ppm (H_2O).

Das Spektrum des Oxy-ß-lumicolchicins bestätigt die bereits aus den chemischen und spektroskopischen Befunden (vgl. T 8) gewonnene Überzeugung, daß diese Verbindung die Ringe A und C des ß-Lumicolchicins in unveränderter Form enthält. Die Lage der CH_3CO-Resonanz (1.86 gegenüber 2.06ppm beim ß-LC) und die Verschiebung (oder Aufhebung ?) der H-C-N - und der -NH -Resonanzen lassen vermuten, daß der Eintritt des O-Atoms bei der MnO_2-Oxydation des ß-Lumicolchicins die Bindungsverhältnisse innerhalb oder in unmittelbarer Nähe der $NHCOCH_3$-Gruppe verändert hat.

Die starke Ähnlichkeit zwischen den Spektren von α-Lumicolchicin und Lumicolchicein A spricht ebenso wie die chemischen und spektroskopischen Ergebnisse dafür, daß beide Stoffe das gleiche Grundgerüst besitzen.

T 9.3 Literaturverzeichnis zum Kapitel T 9

[1] J.SCHREIBER,W.LEIMGRUBER,M.PESARO,P.SCHUDEL,A.ESCHENMOSER
Synthese des Colchicins.
Angew.Chem. 71,637(1959)

[2] dieselben u. T.THRELFALL Synthese des Colchicins.
Helv.chim.Acta 44,540(1961)

[3] J.FABIAN,V.DELAROFF,P.POIRIER,M.LEGRAND
Etude spectrale ultraviolette et infrarouge des colchicines et apparentés.
Bull.Soc.chim.France 1955, 1455.

[4] G.P.SCOTT,D.S.TARBELL Studies in the Structure of Colchicine. An Infrared Study of Colchicine Derivatives and Related Compounds.
J.Amer.chem.Soc. 72,240(1950).

[5] L.J.BELLAMY Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution.
Steinkopf, Darmstadt 1955.

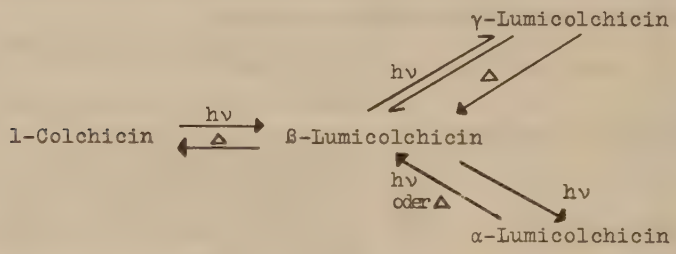
[6] O.L.CHAPMAN,H.G.SMITH,R.W.KING
The Structure of ß-Lumicolchicine.
J.Amer.chem.Soc.85,803(1963).

[7] R.A.Y.JONES,A.R.KATRITZKY Recent Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy to Problems of Organic Chemistry.
Chem.and Ind. 1962,522.

T 10 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Ich untersuchte das photochemische Verhalten einiger in den Ringen A, B und C verschieden substituierter Alkaloide des 1-Colchicin-Typs und die photochemischen und thermischen Reaktionen ihrer Photoisomerisierungsprodukte.

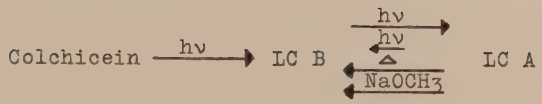
Bei der bekannten photochemischen Valenzisomerisierung des tricyclischen Colchicins entsteht als erstes Produkt das
(T 1) tetracyclische ß-Lumicolchicin. Dieses Bicyclo[3.2.0]heptadienon-Derivat läßt sich thermisch in den Tropolonäther 1-Colchicin zurückverwandeln. ß-Lumicolchicin steht in einem photochemischen Gleichgewicht mit dem stereoisomeren γ-Lumicolchicin, dessen Pyrolyse neben Colchicin auch ß-Lumicolchicin ergibt. Unter geeigneten Bedingungen liefert die Belichtung des ß-Lumicolchicins in thermisch oder photochemisch quantitativ umkehrbarer Reaktion α-Lumicolchicin. Die Bildung der Lumicolchicine geschieht demnach in einer Sequenz photochemischer Sukzessiv- bzw. Simultanreaktionen, von denen einige auch thermisch umkehrbar sind.



Für das α-Lumicolchicin werden ein eigener und ein Konstitutionsvorschlag von anderer Seite diskutiert.

Das einen freien Tropolon-Ring enthaltende Colchicein valenzisomerisiert photochemisch zum 10-Desmethyl-ß-lumicol-
(T 2) chicin (Lumicolchicein B). Der Umwandlung von ß- in α-Lumicolchicin analog ist die anschließende Photoisomerisierung des Lumicolchiceins B zu Lumicolchicein A. Diese Sukzessivreaktion kann thermisch oder alkalikatalysiert rückgängig

gemacht werden.



Orientierende Versuche zeigten, daß auch das Isocolchi-
(T 3) cin photochemisch veränderbar ist und mehrere Produkte bildet.

Demecolcin (N-Methyl-desacetyl-colchicin) und sein Acetylderivat bilden die Photoisomeren Lumidemecolcin bzw. Lu-
(T 4) mi-Demecolcinacetat, denen das Grundgerüst des ß-Lumicolchicins zuzuschreiben ist. Über die Bildung weiterer Photoisomerer ist noch keine Aussage möglich.

Bei der Belichtung von N-Methyl-demecolcin, N-Formyl-N-
(T 4) desacetyl-colchicin, 2-Desmethyl-demecolcin und Desacetylcolchicin-D-Tartrat entstehen ebenfalls Produkte mit dem Chromophor des ß- und/oder γ-Lumicolchicins. Diese Versuche wurden bisher nur unter ultraviolettspektroskopischer Kontrolle durchgeführt.

Weitere Untersuchungen galten der thermischen und der mit Benzophenon photosensibilisierten Darstellung von Male-
(T 6) insäureanhydrid-Addukten des Colchicins sowie der photosen-
(T 7) sibilisierten O_2-Übertragung auf dieses Alkaloid.

Bei der Oxydation von ß-Lumicolchicin mit aktivem Braunstein entsteht das bisher unbekannte Oxy-ß-lumicolchicin,
(T 8) dem auf Grund seiner Elementaranalyse sowie seiner chemischen und spektroskopischen Eigenschaften wahrscheinlich die Konstitution eines Epoxyds zukommt.

Die wichtigsten IR- und NMR-Banden der untersuchten
(T 9) Verbindungen sowie ihre Zuordnung sind in den Tabellen T 9-1 bis -4 zusammengestellt.

Experimenteller Teil

E 1 l-Colchicin

E 1.0 Analytische und physikalische Daten des Colchicins

l-Colchicin MERCK puriss. cryst. DAB 6

Leicht gelbliche rhombische Kristalle; Fp.149-51° (Sintern 145°).

Rot.*: -138.4; -179.3; -642.0; --; --.

$C_{22}H_{25}NO_6.1/2\ H_2O$ ("408.44")

ber.: C 64.73 H 6.42 N 3.44 OCH_3 30.40 CH_3CO 10.55
gef.: C 64.55 H 6.16 N 4.12 OCH_3 30.03 CH_3CO 7.72 (sauer)
gef. Molgew. (Campher): 410

Beim Trocknen bei 110°/HV* 2.3% Gewichtsverlust (entspr. 0.51 Mol H_2O/Mol Colchicin):

Fast fbls.; Fp.150-51°; IR-Spektrum* Nr. 3883; UV-Spektrum* s. E 1.1.1.

Rot.: -153.2; -198.8; -703.0; --; --.

$C_{22}H_{25}NO_6$ (399.43)

ber.: C 66.15 H 6.31 N 3.51 OCH_3 31.10 CH_3CO 10.78
gef.: C 66.23 H 6.27 N 3.50 OCH_3 30.27 CH_3CO 8.23
gef. Molgew. (Campher): 414. gef.akt.H: 0.46% ≙ 1.84 Atome aH

Beim Trocknen bei 80°/HV nur 1.12% Gewichtsverlust:

gef.: C 64.36 H 6.20 N 3.49 OCH_3 29.32 CH_3CO 8.44
UV: Nr. 2511; IR: Nr. 3130; Nahes IR: Nr. 2453; IR in CCl_4: Nr. 1284

Colchicin FLUKA purum

Gelbliches Pulver; Fp.149-50°. Beim Trocknen bei 50°/HV 1.14% Gewichtsverlust:

$C_{22}H_{25}NO_6.1\ H_2O$ ("417.44")

ber.: C 63.30 H 6.52 N 3.36 OCH_3 29.75
gef.: C 63.74 H 6.19 N 3.19 OCH_3 29.15

Bei 80°/HV 1.68% Gewichtsverlust.

IR: Nr. 1257; Nr. 1482 (CCl_4); Nr. 1495 (Chlf.-CCl_4)

Colchicin HOFFMANN LA ROCHE und Colchicin CIBA

Fp.148-50; enthält 1.5 Mol H_2O. Beim Trocknen bei 80°/HV entsteht das Halbhydrat. IR-Spektrum Nr. 1258.

---

* Über Abkürzungen und Meßbedingungen vgl. Anhang A 1 und A 2. Rotationen gemessen in $CHCl_3$; UV-Spektren in Methanol; IR-Spektren in KBr.

Colchicin-Methylenjodid-Komplex [1]

Wasserfreies Colchicin wurde aus CH_2J_2 umkristallisiert. Bei 50°/HV getr.: 1.37% Gewichtsverlust. Fp.152-71°.

$C_{22}H_{25}NO_6.CH_2J_2$ ("667.29")

ber.: C 41.40 H 4.08 N 2.10 J 38.04
gef.: C 41.07 H 4.16 N 2.29 J 39.66

E 1.1 Photoisomerisierung des Colchicins

E 1.1.1 Ultraviolettspektroskopische Verfolgung

Während der Belichtung verdünnter sauerstofffreier Colchicin-Lösungen in 10 mm-Quarzküvetten auf der optischen Bank (vgl. A 3.3.1) wurde die sich dabei verändernde Lichtabsorption in kurzen Zeitabständen (≥ 10 sec.; Stoppuhr) im Spektrophotometer (vgl. A 2.2) gemessen.

Lichtquelle: Hg-Brenner PHILIPS HP 125 W; Glasoptik, durchlässig ≤ ca. $33 \times 10^3 cm^{-1}$.

Der Abstand Lampe-Küvette war bei allen beschriebenen Versuchen der gleiche; da aber die Lichtausbeute der Hg-Brenner vom Betriebsalter abhängt, können die Isomerisierungsgeschwindigkeiten nur unter Vorbehalt miteinander verglichen werden.

.1) 3×10^{-5}molar in Wasser (N_2-gesättigt) (Abb. T 1-1)

Das Spektrum des Colchicins:

28.5(4.20); 40.8(4.51); Min. 34.6(3.58)*

ging innerhalb von insgesamt 40 min. Belichtungszeit unter Ausbildung isosbestischer Punkte bei 33.4, 38.9 und 44.1×10^3 cm^{-1} über in das Spektrum von ß- und/oder γ-Lumicolchicin:

ca. 30 (3.26); 37.6 (4.35); 44.8 (4.38); Infl. ca.35(4.00); Min. 41.0 (4.14),

das sich bei längerer Belichtung nicht mehr veränderte. Beim anschließenden Belichten durch eine Quarzoptik (vgl. A 3.3.1) trat dagegen Abfall der Extinktion der Maxima, jedoch keine weitere Verschiebung ein.

---

* Erklärung der abgekürzten Schreibweise im Anhang A 2.2.

Die spektrale Verschiebung wurde auch beim Belichten durch eine Quarzoptik erreicht, jedoch trat dabei die durch den Extinktionsabfall bewirkte Verflachung des Spektrums schon ein, bevor die volle Extinktion des ß-LC erreicht war, so daß die Kurven nicht mehr durch die isosbestischen Punkte gingen.

Bei Einschaltung von Filtergläsern (vgl. Abb. A-5) in den Strahlengang (Glasoptik) blieb das spektrale Abbild der Reaktion unverändert. Isomerisierungszeiten für 4 ml Lsg.: mit "B 260 mit 0.1% CeO_2*" 46 min.; mit "UV Grün**" 2100 min. Isomerisierungszeit bei Belichtung mit einer HP 125 W im kobaltblauen*** Lampenschacht (6 cm Abstand zur Küvette): 49 min.

.2) 2.5×10^{-5}molar in Methanol unter N_2

Das Spektrum des Colchicins:

28.7(4.23); 41.4(4.53); Min. 34.6(3.70)

ging innerhalb von 480 sec. Belichtungszeit über in:

30.0(3.38); Infl. 34-35(4.03); 37.8(4.37); 44.9(4.47); Min. 40.5(4.25).

Isosbestische Punkte bei 33.2, 39.1 und $44.7 \times 10^3 cm^{-1}$.

E 1.1.2 Photoisomerisierung des Colchicins im präparativen Maßstab. Darstellung der Lumicolchicine.

E 1.1.2.1 In Wasser

.1) 2.00 g Colchicin in 800 ml Wasser unter Ar im abgeschmolzenen 1 l-Pyrex-Kolben. 10 Wochen (15.7. -22.9.) auf dem Institutsdach der Sonnenbestrahlung (583 Sonnenstunden) ausgesetzt.

Nach 4 Wochen hatten sich Kristalle abgeschieden; nach 8 Wochen waren größere (A) und feine (B) Nädelchen zu unterscheiden. Die gelblichen Kristalle A wurden im Scheidetrichter abgetrennt; ihre Kristallisation aus Meth. ergab 53 mg fbls. Nadeln vom Fp. 272-272.5°(Z.). IR: Nr. 1467 (γ-LC).

---

* Deutsche Spiegelglas AG, Grünenplan. Dicke: 2mm. Undurchlässig ≥ $32.0 \times 10^3 cm^{-1}$.

** Dicke: 2.87 mm. Undurchlässig ≥ $27.0 \times 10^3 cm^{-1}$.

*** Durchlässig von 17.7 bis $32.8 \times 10^3 cm^{-1}$

Rot. (Meth., c=0.78, 40°C): -376.2; -452.6; -1244.3;
$C_{22}H_{25}NO_6 . 1/2\ H_2O$ ("408.44")
ber.: C 64.73 H 6.42 N 3.44 OCH_3 30.40
gef.: C 64.51 H 6.32 N 3.35 OCH_3 28.57
Aus der Mutterlauge krist. noch 57 mg Substanz vom Fp. 270°, keine Depression mit der ersten Fraktion.

Die Nädelchen B wurden von der Hauptlösung (C) abfiltriert und mit heißem Meth. digeriert. Der Rstd. lieferte aus Meth.-Ee. 6 mg fbls. Nadeln, Prismen und rechteckige Kristalle vom Fp. 161-62°. (Das Methanolfiltrat ergab insgesamt 12 mg fbls. Substanz, die nach Krist. aus Meth. (9 mg) bei 160-61° schmolz, sowie 2 mg vom Fp. 161...230°.)
Rot. (c=0.220): +81.8; +111.5; +530.0; +1190.0; --.
$[\alpha]_{589}$: +93.5° (Mittel aus 14 Ablesungen)
UV: Infl.29.7(3.20); 35.4(4.25); Min.39.5(3.70); Infl.43.3 (4.26); 46.4(4.30). (α-LC).
(Bei Belichtung wie unter E 1.1.1 entstand das Spektrum von ß-LC).
IR: Nr. 1435 (α-Lumicolchicin)

Die klare gelbe Belichtungslösung wurde 4mal mit je 150 ml Chlf. extrahiert: 2.02 g gelbe Krusten. (Weitere Extraktion ergab noch 180 mg braune Schmiere.) Aus 20 ml Meth. umkrist.: 237 mg fbls. Nadeln vom Fp. 180-83°, keine Depression mit ß-LC. Das Filtrat wurde mit Aktivkohle behandelt und ergab 1.121 g gelbliche Substanz vom Fp. 175-80°, keine Depression mit der ersten Fraktion. (Weiteres Einengen der Mutterlauge ergab noch 508 mg nicht kristallisierbare braune Substanz.)
Rot.: +222.0; +264.0; +750.0; +1445.0; --. $[\alpha]_{589}$: +217.0°.
Gesamtausbeuten: 15 mg α-LC (0.75% d.Th.); 1.358 g ß-LC (67.9%); 110 mg γ-LC (5.5%); 688 mg amorphe Zersetzungsprodukte (34.4%).

.2) 2.00 g Colchicin in 400 ml Ar-gesätt. Wasser unter Ar. Glas-Tauchlampenapparatur mit PHILIPS HP 125 W. Belichtungszeit: 37.5 h.

Die ausgefallenen gelblichen Kristalle ergaben nach Krist. aus Meth. insgesamt 320 mg (16% d.Th.) γ-LC vom Fp.268-72°(Z.).
Rot.: -397.0; $[\alpha]_{589}$ -295.0°.

UV- und IR-Spektrum: identisch mit γ-LC.

$C_{22}H_{25}NO_6$ (399.43)

ber.: C 66.15 H 6.31 OCH_3 31.10
gef.: C 65.83 H 6.44 OCH_3 30.29

Aus dem Chlf.-Extrakt der wäßrigen Reaktionslsg. wurden durch Krist. aus Äth.-Äther insgesamt 1.567 g (78.3%) ß-LC vom Fp. 182-85° gewonnen.

Rot.: +304.0; $[\alpha]_{589}$ +291.0

UV- und IR-Spektrum: identisch mit ß-LC.

$C_{22}H_{25}NO_6$ (399.43)

ber.: C 66.15 H 6.31 N 3.51 OCH_3 31.10
gef.: C 66.29 H 6.54 N 3.60 OCH_3 30.58
gef. Molgew. (Campher): 419

.3) 9.00 g Colchicin in 150 ml unter Ar ausgekochtem H_2O unter Ar. Tauchlampenapparatur II* mit magn. Rührung. Belichtungszeit: 459 h.

Nach 46, 134, 208 und 299 h Belichtungszeit wurden kristalline Nd. abfiltriert und die Lsg. weiter belichtet, bis sie nach DSC kein Colchicin mehr enthielt und positiv drehte. Die in Methanol unlösl. Anteile der Nd. und der i.V. eingedampften Lsg. ergaben nach Krist. aus Äth. 385 bzw. 115 mg reines α-LC.

Die vereinigten Filtrate wurden an 300 g Kieselgel (aktiv, neutral; 35x5 cm; mit abs. Benzol eingeschlämmt) chromatographiert. Die ablaufenden Fraktionen wurden polarimetrisch und dsc identifiziert und nach dem Einengen zur Krist. mit Ee.-Ä. oder -Pä. behandelt. (Elutionsmittel: Äther abs.; Chlf. DAB 6, über $CaCl_2$ getr. und dest.; Äthanol ca. 96%, unvergällt.)

Elution mit Ä.-Chlf. 4+4 bis 4+6 ergab 3.996 g reines ß-LC; Ä.-Chlf. 4+8 bis Chlf.-Äth. 98+2 ergab 793 mg mit unpolaren Zersetzungsprod. verunreinigtes ß-LC; Chlf.-Äth. 95+5 bis 80+20 ergab 1.373 g reines γ-LC und Chlf.-Äth. 2+1 bis Äth. ergab 963 mg braunes schmieriges Zersetzungsprodukt ohne Rotation.

Die zweite Chromatographiefraktion ergab bei erneuter Chromatographie 110 mg reines ß-LC neben ß-LC-haltigen unreinen

* Beschreibung im Anhang A 3.3.2.

Fraktionen, die mit den Gemischfraktionen anderer Versuche gemeinsam aufgearbeitet wurden.
Gesamtausbeuten: 500 mg α-LC (5.6% d.Th.); 4.106 g ß-LC (45.6%); 1.373 g γ-LC (15.3%).

E 1.1.2.2 In Methanol

.1) 9.00 g wasserfreies Colchicin in 200 ml Ar-gesätt. Methanol p.a. unter Ar. Tauchlampenapparatur II. Belichtungszeit: 42.2 h.

Nach 22 h (DSC: Neben ß- und wenig γ-LC nur noch Spuren Colchicin) beginnende Kristallabscheidung. Nach 42.4 h waren insgesamt 0.579 g (aus Äthanol umkrist., 6.4% d.Th.) α-LC ausgefallen. Die eingedampften Filtrate wurden unter polarimetrischer und dsc Kontrolle der Eluate an 400 g Al_2O_3 (stand. n.BROCKMANN, MERCK; 28x4.5 cm) chromatographiert. Elutionsmittel wie bei E 1.1.2.3. Elution mit Äther-Chlf. 2+1 bis 2+3 ergab 79 mg fbls. schmieriges Gemisch von ß-LC und unpolaren Zersetzungsprodukten; Ä-Chlf. 2+5 ergab 6.837 g ß-LC; Ä.-Chlf. 1+10 ergab 200 mg gelbliches ß-LC; Chlf.-Äth. 95+5 bis 1+1 ergab 1.254 g Gemisch von γ-LC und Zersetzungsprod. sowie 189 mg braunes Zersetzungsprod. Rekristallisation aus Ee. bzw. Rechromatographie der Gemischfraktionen ergab insgesamt 7.319 g (81.3% d.Th.) reines ß-LC vom Fp. 209-12° (Rot.: +332.0; +396.0) und 544 mg reines γ-LC (6.1%) vom Fp. 271°(Z.) (Rot.: -445.5; -537.0) sowie 168 mg Gemisch aus ß- und γ-LC (1.9%).

.2) 7.66 g wasserfreies Colchicin in 200 ml Ar-gesätt. Methanol unter Argon. Tauchlampenapparatur I mit Lichtfilter "Rappoldt Nr. 9" (vgl. A 3.3.2). Belichtungszeit: 266 h.

Nach 46 h beginnende Kristallabscheidung. Während der Versuchszeit wurden insgesamt 3.735 g (48.8% d.Th.) α-LC abfiltriert; mit Meth. gewaschen: fbls. Kristalle; Fp. 160-62°. Das braune Filtrat wurde eingeengt und wie oben an 150g Al_2O_3 chromatographiert. Ausbeuten: 1.692 g ß-LC (22.1% d. Th.); 273 mg α-LC (3.6%) (Elution mit Chlf.); 401 mg γ-LC

(5.2%); 816 mg negativ drehendes Gemisch von Lumicolchicinen* und 171 mg braune Zersetzungsprodukte.

E 1.1.2.3 Analytische und physikalische Daten der Lumicolchicine

.1) α-Lumicolchicin

Aus 96%igem Äthanol umkrist., mit Meth. gewaschen; mehrere Tage bei 20°/HV über P_2O_5 getrocknet: Fp.164°.

Aus abs. Äthanol umkrist. und 24 h bei 20°/HV getr.: Fp. 160-62°.

Rot.: +94.6; +124.2; +570.0; +1276.0; --.

$C_{22}H_{25}NO_6.1/2\ C_2H_5OH$ ("422.46")

ber.: C 65.38 H 6.68 N 3.32 OCH_3 29.40 CH_3CO 10.20
gef.: C 65.64 H 6.67 N 3.63 OCH_3 30.60 CH_3CO 9.18

(Über Molgewichtsbestimmungen s. Kap. T 1.5, S.50)

Aus abs. Äthanol umkrist. und bei 80°/HV getr.: Fp. (nach Sintern und Kristallumbildung bei 158-60°) 209-10°.

Rot.: +97.7; +127.5; +587.5; +1316.0; --.

Rot. (Äthanol p.a., c=0.024): -62.5; -62.5; +271.0; +1041.0; --.

UV-Spektrum s. E 1.2.3.1.1

IR: Nr. 4110; Nr. 7901 (DMSO); Nr. 9712 ($CHCl_3$)

$C_{22}H_{25}NO_6$ (399.43)

ber.: C 66.15 H 6.31 N 3.51 OCH_3 31.10 CH_3CO 10.78
gef.: C 65.96 H 6.47 N 3.55 OCH_3 30.60 CH_3CO 8.68
gef. C-Methyl: 2.72 (ber. 3.75).

α-LC bleibt bei 80°/HV bis zu 12 h unverändert (IR, Rotation, DSC). Erst beim 24stündigen Trocknen bei 80° oder 12stündigem bei 110° tritt teilweise thermische Isomerisierung zu ß-LC ein.

Eine gesättigte methanolische Lsg. enthält weniger als 0.01% α-LC; in siedendem Äthanol ist α-LC gut löslich.

Ebenso wie die beiden anderen Lumicolchicine liefert α-LC in kalter H_2SO_4 conc. eine orangerote Farbreaktion, die zur raschen Unterscheidung von den tricyclischen Colchicinderivaten (Colchicin, Colchicein, Allocolchicin, Allocolchicein) geeignet ist, die eine zitronengelbe Färbung ergeben. (Vgl. auch Kap. A 3.1 über weitere Farbreaktionen.)

.2) ß-Lumicolchicin

Aus Essigester oder Essigester-Petroläther umkrist. und

---

* Gemische dieser Art wurden aus mehreren Ansätzen gesammelt und gemeinsam, u.U. mehrfach rechromatographiert, wobei ß- und γ-LC, in einigen Fällen (vgl. Tab. T 1-3) auch Colchicin erhalten wurde.

i.V. getr.: Fp. 186°.

Bei 110°/HV getr.: Fp. 209-11°, z.T. unter leichtem Sintern und Kristallumbildung bei ca. 185°.

Rot.: +341.0; +406.0; +1088.0; +1475.0; --.

Rot. (Meth.,c=1.04 oder 0.2): +199.9; +244.5; +769.0 +1477.0; --.

UV: Infl. 28.5(3.16); 29.8(3.23); Min.31.2(3.19); Infl.34.5 (4.02); 37.7(4.35); Min.40.5(4.20); 44.7(4.45) (in 0.1 n KOH/Meth. unverändert)

IR: Nr. 6005,6775,2090; Nr. 7922 (DMSO); Nr. 1959 (CH_2Cl_2); Nr. 9697 ($CHCl_3$)

$C_{22}H_{25}NO_6$ (399.43)

ber.: C 66.15 H 6.31 N 3.51 OCH_3 31.10 CH_3CO 10.78
gef.: C 66.23 H 6.22 N 3.26 OCH_3 30.79 CH_3CO 12.12(sauer vers.) 0.57(alkal.)

gef.: Molgewicht (Campher): 396
gef. akt.H: 0.65% ≙ 2.6 aH (analoges Präparat: 0.31%)

.3) γ-Lumicolchicin

Aus Essigester umkrist. und bei 110°/HV getr.:

Fp. 276-79° (Z.).

Rot.: -447.0; -540.0; -1492.0; -2411.0; --.

Rot. (Meth., c=0.21): -435.0; -525.0; -1402.5; -2427.5; --.

UV: Infl. 28.7(3.28); 29.7(3.32); Min.31.4(3.26); Infl.34.5 (4.00); 37.7(4.34); Min.40.5(4.20); 44.7(4.38).

IR: Nr. 2091, 5993

gef.CH_3CO: 10.93(sauer); 0.0(alkalisch) (ber.: 10.78).

E 1.1.3 Polarimetrische und dünnschichtchromatographische Verfolgung der Photoisomerisierung des Colchicins

Sauerstofffreie, Ar-gesättigte Colchicinlösungen wurden in zylindrischen Quarz- (QU) oder Glas- (OS) -Küvetten (l=0.5 oder 1 dm) auf der optischen Bank (vgl. A 3.3.1) mit Glasoptik belichtet und die sich dabei in Abhängigkeit von der Belichtungszeit ändernde optische Drehung bei verschiedenen Wellenlängen (vgl. A 2.3) gemessen. Während der Belichtung magnetische Rührung. Die Bauelemente der optischen Bank und ihre Anordnung waren die gleichen wie bei der für die

spektroskopischen Versuche (E 1.1.1) verwendeten Versuchsanordnung. In regelmäßigen Zeitabständen wurde die Zusammensetzung der Reaktionslösung dsc (vgl. A 3.1) analysiert.

.1) 1.500 g Colchicin in 25 ml Methanol p.a. unter Ar.
c=6.00* 1.5×10^{-1}molar l=1

Rot.: -255.0; -323.5;
Nach 136 h: + 6.4; + 4.3;(Trübung)
244 h: + 125.0; + 152.0;(nach Abtrennung von 8 mg α-LC)
273 h: + 131.0; + 150.0;(Maximum)
490 h: + 52.4; + 65.0;(Versuchsende)

Während dieser Zeit wurden insgesamt 164 mg (10.9% d.Th.) α-LC (Fp.(163°), 208°; Rot. +91.3; IR: Nr.3356; UV: Nr.2563) abfiltriert. Wegen völliger Verkrustung der Küvettenfenster mit Kristallen wurden die Messungen abgebrochen. Die Lsg. enthielt nach DSC nur ß- und γ-LC und ergab bei der Chromatographie an 50 g Al_2O_3 (stand. n.BROCKMANN, MERCK) 541 mg (36%) ß-LC (Fp.206°), 71 mg (4.7%) γ-LC und 98 mg (6.5%) Lumicolchicin-haltige Zersetzungsprodukte.

.2) Wie E 1.1.3.1, jedoch wasserfreies Colchicin
Rot.: -260.0; -329.0;

Zunächst wurde dsc nur ß-LC-Bildung beobachtet. Nach 27 h (Rot.: -208.0; -265.0) wurde γ-LC nachgewiesen. Die LC-Menge nahm auf Kosten des Colchicins zu. Nach 190 h (Rot.: +95.0; +116.0) bildete sich ein Nd. von ca. 2-3 mg α-LC, während die Lösung nur noch geringe Mengen Colchicin enthielt. Nach 207 h wurden 7 mg α-LC abfiltriert; die Lsg. enthielt ß- und γ-LC, jedoch kein Colchicin mehr. Bei weiterer Belichtung nahm die α-LC-Menge weiter zu, während die (positive) Rotation zurückging. Nach 266 h waren insgesamt 52 mg (3.5% d.Th.) α-LC entstanden. Das Filtrat (Rot.: +46; +55°) enthielt ausschließlich ß- und γ-LC.

.3) 750 mg wasserfreies Colchicin in 12.5 ml Methanol p.a. unter Ar. Im Strahlengang Filterlösung "Rappoldt Nr. 9" (Schichtdicke:8mm; vgl. A 3.3.2)
c=6.00 1.5×10^{-1}molar l=0.5 (OS)

* Maßeinheit: Gramm/100 ml; bei Rotationsmessungen gebräuchliche Konzentrationseinheit.

Rot.: -260.0; -330.0;
Nach 15 h (Rot.: -216.0; -274.0) trat im DSC eine kleine Menge γ-LC auf. Nach 102 h (Rot.: +86.0; +106.0) enthielt die Lsg. neben ß-LC nur wenig γ-LC und Colchicin. Nach 128 h entstand ein kräftiger Nd. von α-LC. Zu diesem Zeitpunkt enthielt die Lsg. nach DSC kein Colchicin mehr.

E 1.1.4 Photochemisches Verhalten des Colchicins und der Lumicolchicine bei tiefer Temperatur

Sauerstofffreie, Ar-gesättigte Lösungen wurden in der Apparatur III (SOLIDEX-Glas; vgl. A 3.3.2) unter Außenkühlung mit flüssigem Stickstoff (ca. -190°C) bzw. Wasser (20-25°) mit dem Hg-Hochdruckbrenner HP 125 W belichtet und dsc analysiert.

.1) Colchicin

a) 800 mg Colchicin in 40 ml Methanol p.a.; -190°C.
c=2.00 0.5×10^{-1} molar

Die kristalline feste Lsg. wurde 27 h belichtet. Im DSC ließ sich auch beim Auftragen großer Lösungsvolumina lediglich unverändertes Colchicin nachweisen.

b) wie a), jedoch bei Zimmertemperatur in flüssiger Phase. Nach 10 min. Belichtungszeit ließ sich ß-LC, nach 50 min. auch γ-LC nachweisen. Nach 3.75 h enthielt die Lsg. nur noch Spuren Colchicin. Nach 5.3 h Niederschlag von krist. α-LC.

c) 600 mg Colchicin in 30 ml eines Gemischs* aus Äthanol, p.a., trockenem Diäthyläther und 1.2-Propylen-

* Dieses Gemisch, dessen Zusammensetzung empirisch ermittelt wurde, hat etwa gleiche Lösungseigenschaften für Colchicin und die Lumicolchicine wie Methanol; α-LC ist darin schwer löslich. Es erstarrt bei der Temperatur des flüssigen N_2 zu einem festen transparenten Glas, das nicht zum Kristallisieren neigt, wenn die Abkühlung rasch erfolgt. Beim Versuch, das UV-Spektrum des Colchicins in fester Lösung bei -190° zu messen, trat allerdings eine Trübung ein; die durch die Apparatur bedingte Abkühlungszeit betrug dabei etwa 15-25 min. Erstarrungszeit bei den oben beschriebenen Versuchen: ca. 20 sec.

glykol (SCHUCHARDT z.Chrom.) (21+7+1 Volumenteile). -190°

c=2.00 0.5×10^{-1} molar

Die glasklare feste Lsg. wurde 25 h belichtet. Umwandlungsprodukte des Colchicins waren auch nicht spurenweise nachweisbar.

d) wie c), jedoch bei Zimmertemp. in flüssiger Phase*. Ergebnis wie bei Versuch b) in Methanol.

.2) α-Lumicolchicin

a) 10 mg α-Lumicolchicin in 40 ml Gemisch (s.o.) (gesättigte Lösung); -190°C.

c=0.025 0.63×10^{-3} molar

Die klare feste Lsg. wurde 1.5 h belichtet und i.V. bei 30° eingeengt. Der ölige Rstd.(Propylenglykol) wurde mit Wasser verdünnt und mit Chlf. extrahiert. DSC des Chlf.-Extrakts: α-LC (R_β 0.53) neben Spuren einer nicht identifizierten Verbindung (R_β 0.68 auf SiO_2 G, Äth.-Ee.20+80).

b) wie a), jedoch bei Zimmertemperatur in flüss.Phase**. Nach 30 min. Belichtungszeit war nur noch ß-LC nachweisbar.

.3) ß-Lumicolchicin

a) 300 mg ß-Lumicolchicin in 30 ml Äth.-Äther-Propylenglykol-Gemisch (s.o.); -190°C c=1.00 0.25×10^{-1} molar. Belichtungszeit: 7.5 h. DSC: kein Produkt.

b) Blindversuch bei Zimmertemp.***: vgl. Versuch E 1.1.4 1d.

.4) Colchicein****

200 mg Colchicein in 30 ml Gemisch (s.o.); -190°C.

c=0.67 1.7×10^{-2} molar

Belichtungszeit: 8 h. DSC: Kein Produkt nachweisbar.

---

* UV-Spektrum des Colchicins in Äth.-Äther-Propylenglykol bei 20°C: 28.9(4.20); 41.7(4.49). Grenze des Meßbereichs wegen Eigenabsorption des Lösungsmittels: $44 \times 10^3 cm^{-1}$.

** UV-Spektrum des α-LC in Äth.-Äther-Propylenglykol bei 20°: 30.4(3.30); 35.6(4.30).

*** UV-Spektrum des ß-Lumicolchicins in Äthanol-Äther-1.2-Propylenglykol (21+7+1) bei 20°: 29.8(3.47); Infl.34.6 (4.08); 38.0(4.36)

**** UV-Spektrum des Colchiceins in Äth.-Äther-Propylenglykol bei 20°: 27.3(4.27); 28.9(4.30); ca.41 (4.53).

E 1.2 Photochemische Reaktionen der Lumicolchicine

E 1.2.1 Photochemische Reaktionen des ß-Lumicolchicins

E 1.2.1.1 Belichtung von ß-Lumicolchicin im festen Zustand*

ß-LC wurde so zwischen zwei Spiegelglasplatten (3.5mm dick, durchlässig ab $31.2 \times 10^3 cm^{-1}$) verteilt, daß beim Anpressen eine gleichmäßige, schwach transparente Schicht entstand, und auf der optischen Bank (vgl. A 3.3.1) durch einen Glaskondensor mit Wärmefilter belichtet; Kühlung mit Ventilator. Proben der belichteten Substanz wurden dünnschichtchromatographisch (vgl. A 3.1) (SiO_2 G, Äth.-Ee.20+80) untersucht.

Innerhalb von 61 h Belichtungszeit verfärbte sich das ß-LC gelblich. Außer etwas braunem Zersetzungsprodukt ($R_ß$ 0.0) bildete sich kein Produkt. IR:Nr.9441 (ident. mit ß-LC).

Analog behandeltes Colchicin bildete in 20 h außer Zersetzungsprod. ß-LC, dessen Menge sich nach weiteren 20 h deutlich vermehrt hatte.

Unter gleichen Bedingungen verfärbte sich α-LC rasch gelblich und bildete in 40 h neben geringen Mengen ß-LC ein braunes Zersetzungsprod. ($R_ß$ 0.0).

E 1.2.1.2 Photoisomerisierung des ß-Lumicolchicins unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle

Verfahren wie bei E 1.1.3. Beim Arbeiten in der SOLIDEX-Tauchlampenapparatur II (vgl. A 3.3.2) mit magn. Rührung wurde die zur Rotationsmessung entnommene Lsg. wieder in die Apparatur zurückgegeben. Volumen und Konzentration der Reaktionslösung blieben konstant; nach jeder Probenahme wurde mit Ar gespült und ggf. mit Ar-gesätt. Lösungsmittel bis zur Volumenmarke aufgefüllt.

---

* Über das Verhalten der Lumicolchicine und des Colchicins beim Belichten im adsorbierten Zustand vgl. E 2.3.3.

E 1.2.1.1 Photoisomerisierung von ß-Lumicolchicin in ein Gemisch von ß- und γ-Lumicolchicin

.1) 6.9 mg ß-LC in 10 ml Chlf. p.a.
Im Polarimeterrohr (Glas) seitlich belichtet mit HP 125 W im wassergekühlten Quarzschacht; 8 cm Abstand. c=0.069 1.7×10^{-3} molar l=1 (Glas)

Rot.: +254.0; +305.0
Nach 3.3 h: - 51.0; - 65.0 (Gelbfärbung; Minimum; konstant bis 5.3 h)
" 10 h: - 36.0; -43.0 (konstant bis 23 h; Versuchsende)
(Rot.ber.f. 1:1-Gemisch aus ß- und γ-LC: -53.0; -67.0)

.2) 55.5 mg ß-LC in 25 ml Methanol p.a., Argon
Optische Bank, Quarzoptik mit Wärmefilter (vgl. A 3.3.1); ohne Rührung.
c=0.222 5.6×10^{-3} molar l=1 (OS)

Rot.: +198.5; +254.5
Nach 91.3 h: - 94.5; -108.3 (Minimum; entspr. 46% γ-LC; konstant bis 98.3 h)
" 114.8 h: - 87.8; -101.4 (Versuchsende)
(Rot.ber.f. 1:1-Gemisch aus ß- und γ-LC: -117.5; -140.0)

.3) 600 mg ß-LC in 300 ml Methanol p.a., Argon
Tauchlampenapparatur II, magn. Rührung.
c=0.200 5.0×10^{-3} molar

Rot.: +192.5; +232.5
Nach 30 min. Belichtungszeit hatte sich ein fbls. Nd. gebildet, der sich bei weiterer Belichtung (19 h) völlig auflöste.
Nach 19 h: + 45.0; + 52.5
" 56 h: - 47.5; - 55.0 (Minimum; konstant bis 74 h)
" 83 h: - 42.5; - 52.5 (Versuchsende)
DSC: Die braune Lsg. enthielt außer Zersetzungsprodukten nur ß- und γ-LC in etwa gleicher Konzentration. Die Aufarbeitung durch Chromatographie an 30 g Al_2O_3 (stand. n.BROCKMANN, MERCK) ergab 123 mg ß-LC, 135 mg γ-LC (Trennung wie bei E 1.1.2.2) und 348 mg ungetrenntes Gemisch aus Zersetzungsprodukten und ß-/γ-LC.

.4) 30 mg ß-LC in 15 ml Methanol p.a., Argon.
Optische Bank, Glasoptik, magn. Rührung.
c=0.200 5.0×10^{-3}molar l=0.5(OS)

Rot.: +195.0; +230.0

Nach 12.5 h entstand ein schwacher Nd.* (geschätzt ca. 3mg) von α-LC (DSC), der sich allmählich wieder auflöste. Nach 20 h enthielt die Lsg. nach DSC neben ß-LC wenig α- und γ-LC (Rot.: +165; +190). Nach 41 h war kein α-LC mehr nachzuweisen; die Konzentration an γ-LC hatte sich weiter erhöht (Rot.: +135; +160). Nach 145.7 h wurde der Versuch abgebrochen; die gelbe Lsg. enthielt außer ß- und γ-LC wenig unpolares Zersetzungsprodukt ($R_ß$ 1.28 im System SiO_2 G, Äth.-Ee. 20+80).

Rot.: ± 0.0; ± 0.0 (entspr. 33% γ-LC; Versuchsende)

.5) 400 mg ß-LC (10^{-3}Mol) und 3.600 g Benzophenon (2×10^{-2}Mol) in 200 ml Methanol p.a.; Argon.
Tauchlampenapparatur II, SOLIDEX-Schacht;
12° Kühlwassertemperatur; magn. Rührung.

Rot.: +195.0; +237.5.

Innerhalb von 30 min. fielen 18 mg (4.5% d.Th.) α-LC (Fp. 164°; DSC, Rotation) aus. In weiteren 7.5 h Belichtungszeit trat kein Nd. mehr auf. Dafür bildeten sich auf Kosten des ß-LC steigende Mengen γ-LC (DSC); daneben entstand Benzpinakon. Die ausbelichtete Lösung enthielt nach DSC (SiO_2 G, Äth.-Ee. 20+80) neben Benzophenon und γ-LC sehr wenig ß-LC und α-LC, ferner Benzpinakon und zwei unbekannte Produkte ($R_ß$ 0.02 bzw. 1.18).

.6) Blindversuch zu .5); ohne Benzophenon.
400 mg ß-LC in 200 ml Methanol p.a., Argon.
c=0.200 5×10^{-3}molar

Rot.: +195.0; +237.5

In 8.0 h Belichtungszeit wurden insgesamt 135 mg (33.8% d. Th.) α-LC (Fp.162-65°; DSC) abfiltriert. Die Lsg. enthielt

---

* Beim Belichten einer nur 3.5×10^{-3}molaren Lösung unter gleichen Bedingungen trat kein Niederschlag auf; auch dsc konnte kein α-LC nachgewiesen werden.

nach DSC außer ß-LC nur sehr wenig γ-LC.

E 1.2.1.2.2 Darstellung von α-Lumicolchicin aus ß-Lumicolchicin

.1) 251.7 mg ß-LC in 25 ml Methanol p.a., Argon.
Optische Bank; wie E 1.2.1.2.1.2.
c=1.068 $2.7x10^{-2}$molar l=1(QU)
Rot.: +188.5; +230.0
Innerhalb von 399.5 h Belichtungszeit kristallisierten aus der Lsg. insgesamt 80.0 mg (31.7% d.Th.) reines α-LC, die in mehreren Portionen abfiltriert wurden (nach 163 h 38mg).
Fp. 158-62°; Misch-Fp. mit authent. α-LC: ebenso.
Rot.: +96.5; +124.5.
UV- (Nr.2219) und IR-Spektrum (Nr.2570) identisch mit α-LC.
Rot. der ausbelichteten Lsg.: +59.5; +71.8.

.2) 600 mg ß-LC in 300 ml Methanol p.a., Argon.
Tauchlampenapparatur II; wie E 1.2.1.2.1.3.
c=0.200 $5.0x10^{-3}$molar
Nach 36 min. Belichtungszeit wurden 230 mg (38.3% d.Th.) fbls. α-LC abfiltriert. Fp. 157°. Rot.: +91.6; +120.0.
UV- (Nr.2279) und IR-Spektrum (Nr.2706) identisch mit α-LC.
Verlängerung der Belichtungszeit ergab keine Ausbeuteerhöhung.

E 1.2.2 Photoisomerisierung des γ-Lumicolchicins in ein Gemisch von ß- und γ-Lumicolchicin

.1) 3.4 mg γ-LC in 5 ml Chlf. p.a.
Versuchsbedingungen wie bei E 1.2.1.2.1.
c=0.068 $1.7x10^{-3}$molar l=1
Rot.: -368.0; -441.0
Nach 2.8 h: - 59.0; - 73.5 (Gelbfärbung;konstant bis 4.8 h)
" 23 h: - 29.4; - 44.0.

.2) 30 mg γ-LC in 15 ml Methanol p.a., Argon.
Versuchsbedingungen wie bei E 1.2.1.4.
c=0.200 (gesättigte Lsg.) $5.0x10^{-3}$molar l=0.5(OS)
Rot.: -405.0; -485.0
Nach 20 h: -325.0; -400.0
" 145.7h: -175.0; -210.0 (Versuchsende; entspr.38% ß-LC).

DSC: Die ausbelichtete Lsg. enthielt ß- und γ-LC in etwa gleichen Konzentrationen. Andere Produkte traten während der gesamten Belichtungszeit nicht auf.

.3) 500 mg γ-LC in 250 ml Methanol p.a., Argon. Tauchlampenapparatur II; magn. Rührung. c=0.200 (gesättigte Lsg.) 5.0×10^{-3}molar Rot.: -400.0; -480.0

Nach 121.4 h: - 27.5; - 32.5 (Gelbfärbung; konstant bis 125.6 h)

Die Lsg. enthielt nach DSC ausschließlich ß- und γ-LC; andere Produkte oder ein Nd. traten nicht auf.

E 1.2.3 Photoisomerisierung des α-Lumicolchicins

E 1.2.3.1 Ultraviolettspektroskopische Verfolgung

Versuchsbedingungen wie bei E 1.1.1.

.1) 3×10^{-5}molar in Methanol unter Argon (Abb. T 1-2)

Das Spektrum des α-Lumicolchicins:

ca. 30(3.3); 35.6(4.37); Min.39.7(3.84); Infl. 43.5(4.36); 46.2(4.40)

ging innerhalb von insgesamt 280 sec. Belichtungszeit unter Ausbildung eines isosbestischen Punktes bei $36.6 \times 10^{3}\text{cm}^{-1}$ über in das Spektrum von ß- und/oder γ-LC:

ca. 30(3.3); Infl. 34.5(4.07); 37.7(4.40); Min.40.6(4.25); 44.8(4.48),

das sich bei weiterer Belichtung (insgesamt 2080 sec.) nicht mehr veränderte.

Bei Einschaltung des Filterglases "B 260 mit 0.5% CeO_2"* betrug die Isomerisierungszeit für 4 ml Lsg. statt 280 sec. 26 min., mit dem Filterglas "UV Grün"** 340 min. Das spektrale Bild blieb das gleiche.

Die Veränderung des langwelligen Maximums wurde in 5×10^{-4}molarer Äthanol-Lösung*** verfolgt:

30.3(3.23); Min.31.1(3.22) ging innerhalb von 10 min.

---

* Undurchlässig ab $30.0 \times 10^{3}\text{cm}^{-1}$.

** Undurchlässig ab $27.0 \times 10^{3}\text{cm}^{-1}$; vgl.Fußnote auf S.174 und Abb. A-5.

*** Wegen der geringen Löslichkeit des α-LC in Methanol.

über in: Infl. 28.6(3.14); 29.8(3.20); Min.31.1(3.18) und blieb bei weiterer Belichtung (10 min.) unverändert.

.2) 4×10^{-5}molar in Dimethylsulfoxyd unter Argon. Das UV-Maximum des α-LC*: 35.3(4.30), ging innerhalb von 90 sec. unter Ausbildung eines isosbestischen Punktes bei $36.5 \times 10^{3} cm^{-1}$ über in das des ß- und/oder γ-LC: 37.6(4.27), dessen Extinktion bei weiterer Belichtung in 30 min. absank auf: 37.6(3.60) (kein Maximum).

E 1.2.3.2 Photoisomerisierung des α-Lumicolchicins unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle

Verfahren wie bei E 1.1.3; wenn nicht ausdrücklich vermerkt jedoch ohne Optik und Rührvorrichtung.

.1) 4.4 mg α-LC in 2 ml Chlf.p.a.
Belichtung wie bei E 1.2.1.2.1.1; c=0.220 l=1(Glas)

Rot.: + 82.0; +112.0
Nach 30 min.: +157.0; +194.0 (Gelbfärbung, Maximum)
" 108 min.: - 59.1; - 70.1 (Minimum; konstant bis 163min.)

.2) 36.8 mg α-LC in 25 ml Dioxan, Argon.
Belichtet mit HP 125 W durch Glasscheibe; Abstand 13.5 cm; c=0.148 l=1(OS)

Rot.: + 84.7; +115.5
Nach 3.5 h: +197.0; +241.0 (Maximum; Gelbfärbung)
" 198.0 h: - 20.4; - 27.1 (Minimum; konstant bis 229 h)

.3) 134 mg α-LC in 12.5 ml Chlf. p.a., Argon.
Belichtet wie .2). c=1.073 l=0.5(OS)

Rot.: + 97.1; +127.0
Nach34.4 h: +222.6; +269.0 (Maximum)
" 37.0 h: +220.0; +265.0 (Versuchsende)

Die Chromatographie (Elutionsschema wie bei E 1.1.2.2.1) des Eindampfrückstands an 9 g Al_2O_3 (stand. n.BROCKMANN,MERCK; 8x1cm) ergab 90 mg (67.2% d.Th.) ß-LC, 25 mg (18.7%) gelbliches α-LC und 33 mg braunes Zersetzungsprodukt ohne Rotation.

---

* Grenze des Meßbereichs wegen der Absorption des Lösungsmittels: $38.5 \times 10^{3} cm^{-1}$.

.4) Suspension von 125 mg α-LC in 12.5 ml Methanol p.a., Argon. Opt. Bank mit Glasoptik; magn. Rührung. c=1.00 l=0.5(QU)

Rot. der Lösung: innerhalb der Meßgenauigkeit keine Drehung.

DSC der Lösung: keine Substanz nachweisbar.

Nach 3.25 Belichtungsstunden (Rot.: +5.0; +5.0) enthielt die Lsg. nach DSC wenig ß-LC, dessen Konzentration zugleich mit der Rotation weiter zunahm. Nach 76 h (Rot.: +30.0; +37.0) ließ sich neben ß-LC auch eine geringe Menge γ-LC nachweisen.

.5) Wie .4), aber in Chlf. p.a. gelöst. (Abb. T 1-3)
Rot.: +91.0; +118.0

DSC: Nach 15 min. Belichtung (Rot.: +114.0; 144.0) enthielt die Lsg. außer α-LC auch ß-LC, dessen Menge unter gleichzeitigem Rotationsanstieg zunahm. Nach 3.25 h (Rotationsmaximum: +201.0; +245.0) ließ sich auch γ-LC nachweisen, dessen Menge zunahm, während die Rotation nun abfiel. Nach 11.3 h (Rot.: +150.0; +177.0) war neben ß- und γ-LC nur noch eine Spur α-LC nachweisbar. Nach 29.7 h (Rot.: -48.0; -50.0) ließ sich nur noch ß- und γ-LC nachweisen.

E 1.3 Thermische Reaktionen der Lumicolchicine

E 1.3.1 Thermisches Verhalten des ß-Lumicolchicins

E 1.3.1.1 Untersuchung der thermischen Stabilität des ß-Lumicolchicins

.1) ß-LC ließ sich zwischen 140 und 200°/10^{-5}Torr unzersetzt (DSC,Fp.) sublimieren. (Ebenso Colchicin und ein Gemisch beider Stoffe, ohne daß eine Trennung erzielt werden konnte.)

.2) 50 mg ß-LC im Bombenrohr unter Ar 10 h auf 180° erhitzt:
Fp.182-83°; Rot.: +337.4; +401.5.

UV- (Nr.3023) und IR-Spektrum (Nr.4510); ident. mit ß-LC. (Analog behandeltes Colchicin blieb ebenfalls unverändert; UV: Nr.3022a/b; IR: Nr. 4509)

.3) 36 mg ß-LC wie bei .2) 5.5 h auf 370° erhitzt. Beim Öffnen des Rohres entwichen gegen Indikatorpapier alkalisch reagierende, nach Amin riechende Dämpfe. In dem braunschwarzen, teils teerigen, teils verkohlten Produkt ließ sich mittels DSC keine Substanz identifizieren. (Analog behandeltes Colchicin wurde ebenfalls völlig zersetzt; ebenso ß-LC und Colchicin im analogen Versuch bei 270°, 2 h).

.4) 50 mg ß-LC in 25 ml Xylol unter Argon zum Sieden erhitzt.

Der Drehwert der Lsg. (gemessen bei ca. 40-50°) blieb über 44 h konstant (+195°); nach 133 h: ±0°. Aufarbeitung des schwarzbraunen Eindampfrückstands ergab kein kristallines Produkt.

.5) Eine Lösung von ß-LC in Dimethylsulfoxyd (über CaH_2 dest.) wurde im abgeschmolzenen Kölbchen auf 140° erhitzt. c=1.00 l=1

Rot.: +204.0; +250.5; +859.0

Rot. nach
40 min.: +203.0; +249.5; +854.5
70 min.: +199.5; +245.0; +850.5

Blindprobe: abgeschmolzen, aber nicht erhitzt: Rot. wie Ausgangslösung.

E 1.3.1.2 Thermische Isomerisierung von ß-Lumicolchicin in Colchicin

E 1.3.1.2.1 Pyrolyse durch Erhitzen im Salzbad

.1) Dünnschichtchromatographische Untersuchung (vgl. A 3.1)

Je etwa 3 mg ß-LC wurden im Glühröhrchen unter Ar über einer Sparflamme oder im Salzbad (300°) erhitzt, in 3-4 Tropfen Chlf. aufgenommen und dsc (SiO_2 G MERCK, Äth.-Ee. 20+80; $SbCl_3$-Chlf.) analysiert.

a) Knapp zum Schmelzen erhitzt und sofort abgekühlt: keine Zersetzung.

b) Nach dem Schmelzen noch 60 sec. erhitzt. Braunes Produkt. Rß-Werte: 0.29w* (gelb; Colchicin); 1.00s (rotbraun; ß-LC); 1.22w (hellrot, wird grau); 1.30w und 1.42w (bläulich bis grau; Fz.).
(Analog behandeltes Colchicin bildete nur sehr wenig Zersetzungsprodukt: Rß 0.0....1.4 (grauer Streifen).)

In einer wie b) behandelten 70 mg-Probe ließ sich Colchicin auch durch OBERLIN-ZEISEL-Reaktion mit $FeCl_3$-HCl (Grünfärbung nach Erhitzen) nachweisen. Die Isomerisierung (Salzbad) zu Colchicin trat im Temp.-Zeit-Bereich von ≥260°/≥5 min. bis ≤380°/≤20 sec. ein. Bei hohen Temp. und kurzen Zeiten traten weniger braune Zersetzungsprodukte auf als bei niedrigen Temperaturen mit entsprechend längeren Reaktionszeiten.

.2) Chromatographische Trennung des Pyrolysats

a) 252 mg ß-LC wurden unter Argon 5 min. im Salzbad auf 300° erhitzt.

Das braune Produkt wurde an einer horizontalen Säule (vgl. A 3.2) (215 g Kieselgel unter 0.08 mm MERCK, 35.5x 3.5cm) aufgetrennt. Fließmittel: Äth.-Ee. 20+80. Laufzeit: 17 h. Laufstrecke: 247 mm. Neben nicht identifizierten Zersetzungsprodukten wurden 31 mg (12.3% d.Th.) Colchicin und 162 mg (64.3%) nicht umgesetztes ß-Lumicolchicin isoliert.

b) 254 mg ß-LC wurden wie unter a) 20 sec. bei 380° pyrolysiert.

Die Trennung wie unter a) (215 g Kieselgel, 39x3.4cm; Laufzeit: 18 h; Laufstrecke: 248 mm) ergab 10 mg (3.9% d. Th.) Colchicin und 228 mg (89.8%) ß-LC.

E 1.3.1.2.2 Isomerisierung von ß-Lumicolchicin an einer Pyrolysierkolonne

.1) Lösungen von ß-LC in Methanol (je 30 mg in 10 ml) wurden durch eine Kapillare in ein beheiztes Kölbchen getropft, von wo sie sofort ohne Rückstandsbildung durch eine elektrisch beheizte, mit Quarzsplittern oder V2A-Wendeln

* Zeichenerklärung: w = schwacher Bestandteil, ≤ ca. 5%
s = starker Bestandteil, ≥ ca. 50%

gefüllte Pyrolyse-Säule (13.5x1.0cm) in eine gekühlte Vorlage destillierten. Bei Badtemp. zwischen 230 und 380° und Säulentemp. (Thermoelement) von 380 bis 450° bei 10^{-2} bis 10^{-3}Torr entstanden nur Spuren Colchicin (DSC).

.2) Durch Ringmantelofen beheizte Pyrolysierkolonne (52.0x1.0 cm), mit V2A-Wendeln gefüllt. 10^{-3} bis 10^{-4}Torr. Das ß-LC wurde trocken in das Destillierkölbchen gefüllt und das vorgeheizte Salzbad daruntergesetzt, bis keine Substanz mehr sublimierte. Anschließend wurde die Säule sofort aus dem Ofen genommen. Günstigster Temperaturbereich für die Colchicinbildung: Badtemp. zwischen 270 und 340° bei Kolonnentemp. zwischen 300 und 500°.

Einwaage 202 mg ß-LC. Badtemp. 310-340°. Kolonnentemperatur: 400°. Versuchsdauer: 20 min.

Der Rückstand (49 mg; 24%) enthielt außer wenig ß-LC und Colchicin sowie den unter E 1.3.1.2.1 b) bezeichneten nicht identifizierten Nebenprodukten hauptsächlich verkohltes schwarzes Material. Der Kolonnenextrakt (siedendes Chlf.) und die in der Vorlage angesammelte Substanz ergaben zusammen 176 mg (87%) braunes Glas, das mit Äth.-Ee. 20+80 an einer horizontalen Säule (47.5 g Kieselgel unter 0.08 mm MERCK; 35x1.7cm) aufgetrennt wurde. Laufzeit: 12.3h. Laufstrecke: 276 mm. Extraktion der Zonen und Trocknung im HV bis zur Gewichtskonstanz ergab (bez. auf Gesamtauswaage der Chromatographie von 197 mg):
11 mg (5.6%) reines Colchicin ($R_ß$ 0.33; $[\alpha]_{546}$ -178°; IR-Spektrum); 8 mg (4.1%) Colchicin, mit polarem Material ($R_ß$ 0.20, gelb mit $SbCl_3$) verunreinigt; 12 mg (6.1%) Colchicin, mit unpolarem Material ($R_ß$ 0.54, gelb mit $SbCl_3$) verunreinigt; 131 mg reines ß-LC (66.5%); 17 mg (8.6%) unpolares Zersetzungsprodukt ($R_ß$ 1.30) und 18 mg (9.1%) unpolares Zersetzungsprodukt ($R_ß$ 1.40).

E 1.3.2 Thermisches Verhalten des γ-Lumicolchicins

.1) Beim 2stündigen Erhitzen im Bombenrohr auf 270° wurde γ-LC völlig zersetzt. Braunschwarzes, nach Amin riechendes Produkt wie bei E 1.3.1.3 .

.2) Zwischen 140 und 240°/10^{-5}Torr ließ sich γ-LC nur spurenweise sublimieren.

.3) γ-LC wurde wie bei E 1.3.12.1.1 b) erhitzt und dsc untersucht:

Rß-Werte: 0.29w(gelb;Colchicin); 0.73s(γ-LC); 1.00w(ß-LC); 1.22w(hellrot, wird grau); 1.42w(blaugrau; Fz.)

E 1.3.3 Thermische Isomerisierung von α- in ß-Lumicolchicin

E 1.3.3.1 Im festen Zustand

.1) Eine Probe α-LC wurde im Glührörchen knapp zum Schmelzen erhitzt.

DSC der fbls. erstarrten Schmelze: reines ß-LC. Fp. 209°.

.2) α-LC wurde unter Ar in einer schwach evakuierten Trockenpistole im Dunkeln 19 h auf 130° erhitzt.

Gesintertes fbls. Produkt vom Fp. 206-8°.
Rot.: +353.0; +424.0
UV: Nr. 1909 (identisch mit ß-LC)

.3) 203 mg α-LC wurden über eine 400-403° heiße Pyrolysierkolonne (wie unter E 1.3.12.2) gezogen. Salzbad: 310-340°. 10^{-4}Torr. 20 min.

DSC des Kolonnen- und Vorlagenextrakts: ausschließlich ß-LC.

E 1.3.3.2 In Lösung

.1) Die Lösung von 500 mg α-LC in 30 ml Xylol wurde 8 h unter Ar, gegen Licht geschützt, zum Sieden erhitzt.

Der gelbliche Eindampfrückstand (Fp.178°Sintern...206-8°; keine Depression mit ß-LC) wurde in 300 ml Ä.-Chlf. 2+5 über 15 g Al_2O_3 filtriert und ergab aus Äth.-Ä. 500 mg fbls. Nadeln vom Fp. 183-84°.
Rot.: +324.5; +377.0.
UV- (Nr.2509) und IR-Spektrum (Nr.1886a): identisch mit ß-LC.

.2) 100 mg α-LC in 5 ml Dimethylsulfoxyd (SCHUCHARDT) wurden unter Ar und Lichtausschluß im siedenden Wasserbad am Rückfluß erhitzt. c=2.0

	Rot.:	+ 10.8; + 30.8
Nach	30 min.:	+ 48.0; + 73.0
"	2 h :	+114.0; +147.5
"	4 h :	+147.0; +185.0
"	8 h :	+178.0; +220.5
"	10 h :	+182.0; +225.0
"	12 h :	+185.5; +228.5

(Rot. ß-LC in DMSO, c=2.05: +195.0; +241.5)

Abdestillieren des DMSO bei 50-80°/0.8 Torr und Verreiben des öligen Rstds. mit Meth.-Pä. ergab ausschließlich ß-LC vom Fp. 186° (DSC des Produkts und des Filtrats). Wegen der beim Umfüllen eingetretenen Verluste wurde die Ausbeute nicht bestimmt.

.3) Bestimmung der Aktivierungsenergie der thermischen Isomerisierung von α- in ß-Lumicolchicin

Verfahren: Aus einer Braunglas-Bürette mit ausgezogenem Kapillarauslauf wurden 10 ml-Birnenkölbchen mit langem taillierten Hals mit je etwa 1 ml α-LC-Lösung beschickt. Je 6 Kölbchen wurden, vor Licht geschützt, an einem Vakuumeuter 3mal abwechselnd auf ca. 15 Torr evakuiert und mit Ar begast, dann i.V. abgeschmolzen. Die Proben wurden in einen innerhalb des Thermostaten (Ölfüllung; Temp.-konstanz s. Tab. T 1-5) montierten drehbaren Einsatz (Eigenkonstruktion; Fassungsvermögen: 20 Proben) geklemmt, zu bestimmten Zeiten (Stoppuhr) wieder herausgenommen und sofort auf -60° abgeschreckt. Nach dem Auftauen im zimmerwarmen Wasserbad im Dunkeln wurde die spez. Drehung der Reaktionsgemische bei 546 mμ (22-24°C) bestimmt. Der zugehörige Prozentgehalt an α- bzw. ß-LC wurde einer Eichkurve entnommen. Die Messungen wurden in 1dm-Mikrorohren mit zentralem Einfüllstutzen vorgenommen, deren Eigendrehung (1 bis 50% der Meßwerte) durch Blindmessung bestimmt wurde. Die Rotation der Lösungen blieb beim Evakuieren und Abschmelzen der Kölbchen und beim Aufbewahren bis zur Isomerisierung unverändert*.

* Lösungen von α-LC in DMSO (c=1) konnten ohne Veränderung der Rotation 8 Tage im Dunkeln aufbewahrt werden (20-25°). Zur dünnschichtchromatographischen Untersuchung wurde mit dem 10fachen Volumen Wasser vermischt und dreimal mit Chlf. extrahiert. Wurde die Lösung auch hierbei durch schwarzes Papier vor Licht geschützt, so konnte auch beim Auftragen

Die Temp. des Ölbads wurde vor dem Versuch jeweils über 30 min. mit mehreren geeichten Feinthermometern verfolgt.

Lösungsmittel: Dimethylsulfoxyd SCHUCHARDT wurde 60 min. unter Argon über CaH_2 am Rückfluß gekocht und über 1m V2A-Wendeln destilliert (Kp.4 57°). Nach Wiederholung dieser Operation hatte es folgende Daten**:

n_D^{20} 1.4801; d_4^{20} 1.0999; Fp.20.5°.

Eingesetztes α-LC (nach DSC frei von ß-LC):
Rot.: +97.0; +124.8; +566.0; +1263.0; --.

Ausgangslösung: 500.0 mg α-LC in 50.0 ml Ar-gesättigtem Dimethylsulfoxyd; c=1.00 entsprechend 2.5×10^{-2}molar;
Rot.(DMSO, c=1.00): +19.0; +40.5; +512.5; +1338.0; --.

ß-Lumicolchicin (Reinheitsgrad wie E 1.1.2.2); für die zur Aufstellung der Rotationseichkurve*** notwendigen Gemische aus α- und ß-LC verwendet:
Rot.(DMSO, c=1.00): +196.4; +239.3; +836.0; +1790.0; --.

Die Abnahme der α-LC- bzw. die Zunahme der ß-LC-Konzentration in Abhängigkeit von der Erhitzungsdauer wurde bei 100, 120 und 140°C verfolgt. Das Ergebnis der Messungen ist in Abb. T 1-5 dargestellt. Aus dem log k/ 1/T-Diagramm (Abb. T 1-6) wurde nach

$$AE = -4.573 \frac{d(\log k)}{d(\frac{1}{T})} = -4.573 \operatorname{tg} \varphi$$

die Aktivierungsenergie der Reaktion zu 28.3 kcal/Mol berechnet. Auf rechnerischem Wege ergaben sich nach

---

* (Fortsetzg. d. Fußnote v. S. 194):
...extrem großer Mengen im DSC keine Spur eines Umwandlungsprodukts entdeckt werden. Dagegen enthielten nur 3 Tage alte Proben, die bei Tageslicht aufgearbeitet worden waren, geringe Mengen ß-LC. ß-LC in DMSO blieb ebenfalls nach Rotation und DSC bei Zimmertemperatur unverändert.

** Zur thermischen Stabilität von ß-LC in DMSO vgl.E 1.3.1.5.
Daten vor der Reinigung: n_D^{20} 1.4764; d_4^{20} 1.1017.
Lit.[2]: n_D^{20} 1.4783; d^{20} 1.1000; Fp.18.55°; $\varepsilon_{20°}$ 48.9.

*** Die Eichkurve stellt wegen der Additivität der Rotationen erwartungsgemäß eine Gerade dar.

$$AE = 4.573 \frac{(T_1 \cdot T_2)}{(T_1 - T_2)} \log \frac{k_1}{k_2}$$

für die drei Kombinationen der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten (vgl. Tab. T 1-5): $k_{140°}/k_{100°}$, $k_{140°}/k_{120°}$ und $k_{100°}/k_{120°}$ folgende Werte: 28.3; 26.6; 29.8 kcal/Mol. Mittelwert: 28.2 ± 1.6 kcal/Mol.

Nach $A = k \cdot e^{\frac{AE}{RT}}$ ergab sich aus den Daten der Tabelle T 1-5 der A-Faktor: $A = 2 \times 10^{14} min.^{-1}$.

E 1.4 Weitere Reaktionen der Lumicolchicine

E 1.4.1 Umsetzungen des ß-Lumicolchicins

E 1.4.1.1 Derivate des ß-Lumicolchicins [3]

.1) Oxime

Die Lösung von 170 mg ß-LC [0.43mMol] und 100 mg $NH_2OH \cdot HCl$ [1.44mMol] in 1 ml Äthanol + 2 ml Pyridin wurde 2 h am Rückfluß gekocht.

Der wasserunlösl. Anteil des Eindampfrückstands ergab aus Methanol 30 mg (17% d.Th.) fbls. rechteckige Kristalle vom Fp. 175-77°(Z.)*. Bei 20°/HV getrocknet:

UV: 37.3(4.34); 44.2(4.47); Min.40.3(4.18)

IR: Nr. 3438

$C_{21}H_{25}N_3O_6 \cdot 1/2\ H_2O$ ("424.44")

ber.: C 59.43 H 6.18 N 9.90 OCH_3 21.90
gef.: C 59.89 H 6.56 N 9.44 OCH_3 24.48

Aus dem Filtrat kristallisierten 67 mg (38%) fbls. lange Nadeln vom Fp. 255-57°(Z.)*. Bei 80°/HV getrocknet:

UV: Infl.34-35(4.08); 38.2(4.38); 43.7(4.49); Min.40.4 (4.25)

IR: Nr. 3439

$C_{22}H_{26}N_2O_6$ (414.44)

ber.: C 63.75 H 6.32 N 6.76 OCH_3 29.90
gef.: C 63.96 H 6.59 N 7.63 OCH_3 29.40

---

* Alle drei Verbindungen waren in Campher (Molgew.) unlöslich. (s.auch * in Fußnote auf S. 197)

(Rß-Werte und Vergleich mit dem Dioxim aus Lumicolchicein B s. E 2.5.1.4 und Tab. E 2-7.)

.2) 2.4-Dinitrophenylosazon

Hergestellt in Methanol-$HCl_{conc.}$

Aus Eg. unter Feuchtigkeitsausschluß umkrist.:Fp.190-95°*.
Aus Nitromethan: leuchtend rote Nadeln, Fp. 204-8°. Lit. [3]: Fp. 212°.
UV (Äthanol): 22.4; 28.7; 37.1; 45.0; IR: Nr. 6623
$C_{33}H_{31}N_9O_{12}$ (745.65)
ber.: C 53.20 H 4.00 N 17.00 OCH_3 12.49
gef.: C 53.23 H 4.38 N 17.05 OCH_3 12.55

E 1.4.1.2 Reduktion zu Dihydro-ß-lumicolchicin [3]

250 mg ß-LC [0.63mMol] in 10 ml Äthanol p.a.**;
100 mg $NaBH_4$ [1.85mMol] in 5 ml H_2O.

Die Lösungen wurden vermischt und über Nacht stehen gelassen. Die dsc Verfolgung zeigte, daß der Umsatz nach 3 h bei 20° bereits quantitativ ist und nur ein Produkt entsteht. Mit 2n-Essigsäure auf p_H 7 gebracht. Der wasserunlösl. Anteil des Eindampfrückstands wurde mehrfach aus Äthanol (besser aus Meth.-H_2O) umkrist. Bei 80°/HV getr.: 190 mg (76% d.Th.***) fbls. Kristalle, Fp. 196-98°, die sich bei 150-200°/10^{-2} Torr unzersetzt (DSC,IR) sublimieren**** ließen. Negative $FeCl_3$-Reaktion. Lit.[3]: Fp. 195°.
Rot.(Chlf., c=1.265): -52.9;-68.8;-219.0-341.0;-711.0
Rot.(Meth., c=1.100): -53.2;-69.1;-229.0;-358.0;-749.0
UV: 36.1(4.30); 44.2(4.40); Min.40.1(3.90)
IR: Nr.2211,3126,5978; Nr.2239 (in CH_2Cl_2; keine Bandenverschiebung im Bereich von 4000 bis 1540/cm beim Verändern der Konz. von 12 auf 1.2%)
$C_{22}H_{27}NO_6$ (401.44)
ber.: C 65.82 H 6.78 N 3.49 OCH_3 31.00 CH_3CO 10.72
gef.: C 66.04 H 6.61 N 3.61 OCH_3 30.40 CH_3CO 9.58(sauer)
gef. Molgew.(Campher): 416
gef. akt. H: 0.55; 0.75% ≙ 2.2; 3.0 Atome aH

---

* vgl.* Fußnote S. 196.
** Die Verwendung von Äth. anstelle von Methanol empfiehlt sich wegen der geringeren Stabilität des $NaBH_4$ in Methanol [4].
*** Beste erreichte Reinausbeute: 81% d.Th.
**** Beim 10stündigen Erhitzen im Bombenrohr unter Ar auf 180° trat Zersetzg.(schwarzbraunes Produkt, im DSC kein definierter Fleck) ein.

E 1.4.1.2 Photochemisches Verhalten des Dihydro-ß-lumicolchicins

.1) 100 mg Dihydro-ß-LC in 10 ml Methanol p.a., Argon. Belichtung auf d. optischen Bank (Quarzoptik, Wärmefilter); c=1.00 l=0.5(OS)

Nach 39.7 h Belichtungszeit unveränderte Rotation: -46.0; -62.0.

.2) $3x10^{-5}$molar in Methanol unter Ar. Belichtung auf d. optischen Bank (Glasoptik) unter spektroskopischer Verfolgung wie bei E 1.1.1.

Das Spektrum blieb bei 5.5stündiger Belichtung bis auf einen geringen Abfall der Extinktion (bei 36.2 von lg ε = 4.30 auf 4.27) unverändert.

E 1.4.1.3 ß-Lumicolchicin aus Dihydro-ß-lumicolchicin

.1) Oxydation von Dihydro-ß-LC mit CrO_3-Pyridin-Komplex

250 mg Dihydro-ß-LC [0.62mMol] in 3 ml Pyridin, trocken, S-frei

262 mg Chromtrioxyd MERCK [2.62mMol] in 4 ml Pyridin.

Die Mischung der Lösungen wurde 16 h bei 20° unter Feuchtigkeitsausschluß stehen gelassen. Der Chlf.-Extrakt einer eingeengten Probe enthielt nach DSC ß-LC und zwei nicht identifizierte Produkte, jedoch kein Ausgangsmaterial mehr. Die Hauptmenge wurde mit 2n-Sodalösung neutralisiert und nach dem Entfernen des Lösungsmittels erschöpfend mit Chlf. extrahiert: 230 mg Substanz vom Fp. 110...172°. Nach mehrfacher Krist. aus Ee.-Pä. verblieben 78 mg (32 % d.Th.) fbls. Substanz vom Fp. 209°, nach DSC reines ß-LC.
Rot.: +321.0; +384.0
UV- und IR-Spektrum: identisch mit ß-LC.

.2) Oxydation von Dihydro-ß-lumicolchicin mit Braunstein

Beim Schütteln einer Suspension von aktivem MnO_2 in einer benzolischen Dihydro-ß-LC-Lösung entstand der dsc Untersuchung zufolge zunächst ß-Lumicolchicin, das zu "Oxy-ß-lumicolchicin" (s. E 8) weiteroxydiert wurde.

E 1.4.1.4 Tetrahydro-ß-lumicolchicin aus ß-Lumicolchicin

.1) 16.6 mg ß-LC in 5 ml Essigester; Raney-Ni; 20°; 744.0 Torr; Mikrohydrierapparatur (A 3.4).

H_2-Aufnahme: 2.08 ml ≙ 2.04 Mol/Mol ß-LC in 6 min.
2.10 ml ≙ 2.06 " " " " 39 min.

Aus Ee.-Pä.: 9 mg fbls. Nadeln; Fp. 80-83°, (Krist. d. Schmelze oberhalb 90°), Fp. 120°.

Aus H_2O: Nadeln, Fp. 80-82°. Im HV/80° getr.: Fp. (des zerriebenen fbls. Glases) 75°.

Bei 20°/HV getr. (kein Gewichtsverlust):

UV: 36.6(4.30); 44.4(4.37); Min.40.5(3.80)

IR: Nr.3424, 5913, 6033

$C_{22}H_{29}NO_6 \cdot 1\ H_2O$ ("421.48")

ber.: C 62.69 H 7.41 N 3.32 OCH_3 29.50 CH_3CO 10.20
gef.: C 63.14 H 7.54 N 4.06 OCH_3 28.69 CH_3CO 8.61(alkal.*)
gef. akt. H: 0.92% ≙ 3.9 Atome aH

.2) 21.1 mg ß-LC in 5 ml Methanol; Raney-Ni; 20°; 746.0 Torr; Mikrohydrierapparatur.

H_2-Aufnahme: 2.40 ml ≙ 1.90 Mol/Mol ß-LC in 4 min.

Aus Ee.-Pä. 12 mg Nadeln; Fp. 82-87°, (nach Krist. oberhalb 100°) Fp. 122°.

UV und IR (Nr.3434): identisch mit .1)

.3) 100 mg ß-LC in 25 ml Äthanol p.a.; 15 mg PtO_2;[5,6] 18°; 754.5 Torr; Halbmikroapparatur (A 3.3.3)

H_2-Aufnahme: 12.7 ml ≙ 2.11 Mol/Mol ß-LC in 92 min.

Aus Ee.-Pä. 62 mg, Fp. 76-78°

Beim Trocknen bei 20°/HV 1.1% Gewichtsverlust:

UV und IR (Nr.5910): identisch mit E 1.4.1.4.1

$C_{22}H_{29}NO_6 \cdot 1\ H_2O$ ("421.48")

ber.: C 62.69 H 7.41 N 3.32 OCH_3 29.50
gef.: C 62.90 H 7.15 N 3.57 OCH_3 29.03
gef. akt. H: 0.81% ≙ 3.41 Atome aH.

.4) 200 mg ß-LC in 25 ml Eisessig p.a.; 20 mg PtO_2;[5] 19.5°; 740.6 Torr; Halbmikroapparatur (A 3.3.3)

H_2-Aufnahme: 26.7 ml ≙ 2.16 Mol/Mol ß-LC in 74 min.

---

* GARDNER u.Mitarb. [6] fanden bei der Analyse von Tetrahydro-ß-LC, Tetrahydro-γ-LC und Colchicin 0% N-Acetyl, vermutlich bei alkalischer Hydrolyse. Vgl. Fußnote E 1.4.1.6.3

Aus Wasser: Nadeln; Fp. 79°, (nach Krist.d.Schmelze) 119-38°.
Misch-Fp. mit 1.4.1.4.1: 80°, (" " " ") 119-27°.
Im HV bei 80° getr. (1.23% Gewichtsverlust): Fp. 133-34°.
UV und IR (Nr.6040,5983): identisch mit E 1.4.1.4.1.
$C_{22}H_{29}NO_6$ (403.46)
ber.: C 65.49 H 7.25 OCH_3 30.75
gef.: C 65.36 H 7.04 OCH_3 29.05

Alle vier Präparate waren dsc identisch.

E 1.4.1.5 Tetrahydro-ß-lumicolchicin aus Dihydro-ß-lumicolchicin

.1) 37.1 mg Dihydro-ß-LC in 5 ml Essigester p.a.; Ra-Ni; 20°; 749.1 Torr; Mikrohydrierapparatur (A 3.4)

H_2-Aufnahme: 2.45 ml ≙ 1.09 Mol/Mol Dihydro-ß-LC in 696 min.
Aus Ee.-Pä. fbls. Kristalle vom Fp. 77-80°.
Im HV/80° getr.: Fp. 80-82° (fbls. Glas)
IR (Nr.5985,6038) und DSC: identisch mit E 1.4.1.4-4.

.2) 20.4 mg Dihydro-ß-LC in 5 ml Eisessig p.a.; 14 mg PtO_2; 20°; 748.1 Torr; Mikrohydrierapp.

H_2-Aufnahme: 1.68 ml ≙ 1.35 Mol/Mol Dihydro-ß-LC in 171 min.
Aus H_2O: Fp.79, z.T. 130-35°. Misch-Fp. mit .1): 82°,
(nach Kristallisation der Schmelze:) 130-36°.
IR (Nr.5984): identisch mit .1).

Zersetzung von Tetrahydro-ß-LC in Gegenwart von HCl

Eine mehrere Monate HCl-haltiger Laborluft (Ansprühen von DSC-Platten mit $SbCl_3$-$CHCl_3$) ausgesetzte chloroformhaltige Probe Tetrahydro-ß-LC (niedrig schmelzende Form) enthielt nach DSC eine unbekannte, unpolarere Substanz, die sich mit $SbCl_3$ wie ein t r i cyclisches Colchicin-Derivat gelb anfärben ließ. Die Umwandlung wurde unter Ausschluß von Verunreinigungen reproduziert. Die unbekannte Substanz konnte dsc mit einem der bei der Hydrierung von Colchicin (PtO_2/Methanol; 3.1 Mol H_2; nicht präparativ aufgetrennt) entstehenden Produkte identifiziert werden:

$R_ß$-Werte (SiO_2 G; Äthanol-Essigester 10+90)

0.90 (rotbraun;Tetrahydro-ß-LC); 1.22 (gelb); 1.39(gelb; Spur)

Hydriertes Colchicin:

0.57 (gelb); 0.93 (gelb); 1.22 (gelb)

Beim Stehenlassen einer Spuren HCl enthaltenden methanolischen Tetrahydro-ß-LC-Lösung bildete sich innerhalb von 2 h eine nach R_F-Wert, $SbCl_3$-Färbung (gelb) und Fz. unter der Analysenlampe mit Colchicin identische Substanz (geschätzt: weniger als 10%). Der Colchicin-Nachweis mit $HCl/FeCl_3$ nach ZEISEL gelang nicht.

Die Behandlung von Tetrahydro-ß-LC mit Eisessig, Eisessig-$HClO_4$ oder Acetanhydrid-HCl ergab ebenfalls geringe Mengen unpolarere Umwandlungsprodukte, die sich jedoch alle mit $SbCl_3$ rötlich färbten. Analog verhielt sich das Desmethyltetrahydro-ß-lumicolchicin.

E 1.4.1.6 Desmethyldihydro-ß-lumicolchicin

.1) Aus Dihydro-ß-lumicolchicin [3]

Die Lösung von 100 mg Dihydro-ß-LC in 3 ml siedendem Methylalkohol wurde mit 5 ml siedender 1n HCl vermischt.

Nach 3 h wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen: 63 mg (65% d.Th.) fbls. Nädelchen. Bei 80°/HV getr.: Fp. 205-209°(Z.). Negative $FeCl_3$-Reaktion. Lit. [3]: Fp. 208°.

UV: 36.5(4.34); 44.1(4.42); Min. 40.5(3.85)

IR: Nr. 3357a

$C_{21}H_{25}NO_6$ (387.42)

ber.: C 65.10 H 6.50 OCH_3 24.00
gef.: C 65.06 H 6.51 OCH_3 23.71

Perjodatverbrauch in 75%igem Methanol gegen Blindprobe: 0.71 Mol $NaJO_4$/Mol in 31.5 h; 1.07 Mol/Mol in 50.5 h.

.2) Aus ß-Lumicolchicin

Die Lösung von 5.00 g ß-LC [12.5 mMol] und 1.1 g $NaBH_4$ [20.9 mMol] in 150 ml 90%igem Äthanol wurde 18 h stehen gelassen.

Die Lsg. enthielt nach DSC ausschließlich Dihydro-ß-LC. Mit 2n HCl* angesäuert und i.V. zur Trockene gebracht. Der wasserunlösl. Teil des Rückstands wurde aus Äth.-H_2O (besser Meth.) umkrist.: 3.90 g (81% d.Th.) rechteckige und rhombische fbls. Kristalle vom Fp. 200-208°(Z.). Bei 80°/HV

* ca. 20 sec. nach dem Ansäuern enthielt die Lösung bereits etwa 50% Desmethyldihydro-ß-LC (dsc Analyse nach Neutralisation mit 2n NaOH).

getrocknet:

Rot.: -25.0; -35.5; -150.5; -246.5; -543.5

Rot.(Meth.): -12.0; -23.5; -131.5; -221.5; -508.0

UV: 36.5(4.44); 44.1(4.48); Min.40.5(3.95); IR: Nr. 5845

$C_{21}H_{25}NO_6$ (387.42)

ber.: C 65.10 H 6.50 N 3.62 OCH_3 24.00 $COCH_3$ 11.12
gef.: C 65.10 H 6.50 N 3.69 OCH_3 23.64 $COCH_3$ 11.17(sauer)

gef.Molgew.(Campher): 341
gef. akt. H: 0.66% ≙ 2.55 Atome aH

Analog hergestelltes Präparat gleicher Rotation:

gef.Molgew.(Campher): 413
gef. akt. H: 0.54% ≙ 2.09 Atome aH
gef. CH_3CO: 9.54 (sauer verseift); 2.46 (alkalisch verseift)

.3) Desmethyldihydro-ß-lumicolchicin-acetat [3]

100 mg Desmethyl-dihydro-ß-LC wurden wie üblich mit Ac_2O p.a. (2 ml) in trockenem Pyridin (10 ml) 24 h bei 20° acetyliert.

Mit Methanolzusatz zur Trockene gebracht, den Rstd. mit H_2O digeriert und aus Äthanol-Wasser umkrist.: fbls. Substanz (77 mg) vom Fp. 188-94°. Lit. [3]: Fp. 192°.

UV: 36.1(4.32); 43.7(4.32); Min.40.3(3.70); IR: Nr. 5911

$C_{23}H_{27}NO_7$ (429.45)

ber.: C 64.32 H 6.34 OCH_3 21.70 CH_3CO 20.00
gef.: C 63.70 H 6.35 OCH_3 21.22 CH_3CO 16.97 (sauer)*
10.15 (alkal.)

gef. akt. H: 0.70% ≙ 3.01 Atome aH

.4) 2.4-Dinitrophenylosazon [3]

Hergestellt in Methanol/$HCl_{conc.}$

Krist. aus Nitromethan und mit Methanol gewaschen: dunkelrote Kristalle; Fp. 212°(Z.). Lit. [3]: Fp. 212°.

UV (Äthanol): 22.3; 28.5; 37.0; 45.1

IR:(Nr.5964) identisch mit E 1.4.1.1.2

$C_{33}H_{31}N_9O_{12}$ (745.65)

ber.: C 53.20 H 4.00 N 17.00 OCH_3 12.49
gef.: C 52.66 H 4.42 N 18.90 OCH_3 12.33

---

* Da die in dieser Arbeit untersuchten N-Acetyl-Verbindungen bei saurer Hydrolyse in der Regel etwas zu niedrige (8-9%), bei alkalischer Hydrolyse aber nur Werte zwischen 0 und etwa 2% (Ausnahme s. E 1.4.14.1) lieferten, spricht dieses Ergebnis für die Anwesenheit einer O-Acetyl-Gruppe.

DSC (SiO_2 G, Äth.-Ee. 20+80): Rß 1.48;(SiO_2 G, Ee.): Rß 5.5 (identisch mit dem Osazon aus ß-LC (E 14.1.12)).

.5) Katalytische Hydrierung von Desmethyl-dihydro-ß-LC

32.4 mg Desmethyldihydro-ß-LC in 5 ml Eisessig p.a.; 17 mg PtO_2; 20°; 745.5 Torr; Mikrohydrierapparatur. H_2-Aufnahme: 0.55 ml ≙ 0.25 Mol/Mol D. in 878 min. Beim Eindampfen i.V. hinterblieb ein schmieriger gelber Rstd., der nach dsc Analyse in verschiedenen Systemen außer Ausgangsmaterial und einer nicht identifizierten Substanz das gesättigte Glykol E 14.1.7 (Desmethyl-tetrahydro-ß-LC = Tetrahydro-LC B (E 25.1.2)) enthielt: DSC (SiO_2 G, Äth.-Ee. 20+80): Rß 0.90 (Desmethyldihydro-ß-LC); 0.71 (Desmethyltetrahydro-ß-LC); 1.00-1.02 (nicht identifiziert).

E 1.4.1.7 Desmethyl-tetrahydro-ß-lumicolchicin aus Desmethyl-dihydro-ß-lumicolchicin [3]

a) 1.15 g Desmethyldihydro-ß-LC [2.97 mMol] in 20 ml Äthanol p.a.; 500 mg $NaBH_4$ [9.5 mMol] in 10 ml H_2O. Die Lösungen wurden vermischt und nach 16 h mit 2n HCl neutralisiert, eingeengt und erschöpfend mit Chlf. (3mal 75ml) extrahiert. Aus dem Extrakt wurden nach Krist. aus Bzl.-Pä. 700 mg (60% d.Th.) fbls. Substanz erhalten. HV/20° getrocknet: Fp. 85-93°. (Zum Fp. vgl. T 2.5.1). Lit. [3]: keine Daten.
Auf Filterpapier oder Kieselgel G positive Reaktion auf vicinale OH-Gruppen mit Perjodat-Benzidin-Sprühreagens. Keine Reaktion mit FEHLINGscher Lösung.
Rot.: -26.05; -36.45; -144.8; -226.5; --.
UV: 36.5(4.26); 44.4(4.29); Min. 40.4(3.70); IR: Nr. 5906
$C_{21}H_{27}NO_6 \cdot 1/2\ H_2O$ ("398.44")
ber.: C 63.33 H 7.08
gef.: C 63.41 H 7.08
gef. akt. H: 0.67% ≙ 2.61 Atome aH/Mol

b) Bei der Wiederholung der Reduktion (Einwaage 100 mg Desmethyldihydro-ß-LC) wurde bereits nach 4 h neutralisiert und zur Trockene gebracht. Extraktion des Rstds. mit siedendem Benzol und Umfällen aus Bzl.-Pä. ergab 63 mg fbls. Substanz. Nach DSC und IR (Nr.7783) identisch mit dem obigen Produkt (R_F-Wert s. Tab. A-1). Bei 20°/HV getrocknet: Fp. 119-31°.
Rot. -72.8; -89.5; -241.2; -351.3; --.

E 1.4.1.8 Perjodat-Oxydation von Desmethyltetrahydro-ß-lumicolchicin [3]

.1) 500 mg Desmethyltetrahydro-ß-LC [1.3 mMol] in 5 ml Methanol p.a.; 300 mg Na-metaperjodat MERCK [1.4 mMol] in 5 ml Wasser.

Die Mischung der Lösungen wurde 18 h bei 20° stehen gelassen, mit Wasser verdünnt und erschöpfend mit Chlf. (3mal je 75 ml) extrahiert. Der über $CaCl_2$ getrocknete Extrakt ergab 380 mg (76.5%) gelbliche, teils krist., teils glasige Substanz, die nach dem Trocknen bei 20°/HV bei 80-90° unter Bildung einer zähen Schmelze schmolz. Lit. [3]: keine Daten.
Die Substanz reduzierte FEHLINGsche und alkalisch-ammoniakalische $AgNO_3$-Lösung. DSC s. Tab. E 2-6.
UV: 36.8(4.18); 44.7(4.26); IR: Nr. 5915
$C_{21}H_{25}NO_6 \cdot 1\ H_2O$ ("405.44")
ber.: C 62.21 H 6.71 N 3.46 OCH_3 22.95 CH_3CO 10.64
gef.: C 61.80 H 6.72 N 3.10 OCH_3 23.35 CH_3CO 6.67 (alkal.)

.2) bis-2.4-Dinitrophenylhydrazon [3]

Die Lösung von 300 mg bis-Aldehyd (E 1.4.1.8.1) in Äthanol wurde mit frischer salzsaurer methanolischer 2.4-DNPH-Lösung versetzt.

Es trat sofort ein Nd. von orange-farbenen Kristallen auf, der nach 1 h abgesaugt und mit Meth. gewaschen wurde: 290 mg, Fp. 151-58°. Die Krist. aus Eisessig ergab dsc einheitliche, feine orangerote Nädelchen; Fp. 150°. Lit.[3]: Fp. 150°. Bei 100°/HV getrocknet:

Rot.: +191.3; +246.6; --; --; --.
UV (Äthanol, gesätt. Lsg.) 28.7; 37.1; 44.6
IR: Nr. 5930
$C_{33}H_{33}N_9O_{12}$ (747.66)
ber.: C 53.01 H 4.45 N 16.86 OCH_3 12.45 CH_3CO 5.76
gef.: C 52.95 H 4.65 N 16.58 OCH_3 12.01 CH_3CO 2.72 (alkal.)

E 1.4.1.9 Dihydro-γ-lumicolchicin aus γ-Lumicolchicin [3]

250 mg γ-LC [0.63 mMol] in 50 ml Äthanol p.a.;
100 mg $NaBH_4$ [1.9 mMol] in 10 ml H_2O.

6.5 h nach dem Vermischen der Lösungen war der Umsatz nach DSC quantitativ und nur ein neues, unpolareres Produkt entstanden. Nach der Neutralisation mit 2n Essigsäure wurde i.V. eingedampft und der in Alkohol lösliche Anteil des Rstds. 2mal aus Ee.-Pä. umgefällt: 208 mg (83% d.Th.) fbls. Nadeln vom Fp. 203-5° (nach Sintern ab 198°). Lit.[3]: Fp. 204°.
Rot.: -125.0; -136.0; vgl. Fußnote unter Tab. A-2, S.296.
UV: 36.1(4.27); ca. 44(4.44); Min.40.3(3.86)
IR: Nr.6282; Nr. 9293 (in CH_2Cl_2; keine Bandenverschiebung zwischen 1430 und 3500/cm bei Konzentrationsänderung von 2.8 auf 0.28%)

E 1.4.2 Isomerisierung von ß- und γ-Lumicolchicin im alkalischen Medium

E 1.4.2.1 Isomerisierung von ß- in γ-Lumicolchicin

Die Lösungen wurden bei 90° Badtemperatur, vor Licht geschützt, unter Argon erhitzt. Die Änderung ihrer Zusammensetzung wurde dsc im System SiO_2 G, Äthanol-Essigester 20+80, verfolgt. Die Identifizierung des γ-LC geschah anhand seines R_B-Wertes (vgl. A 3.1), der Fluoreszenz unter der Analysenlampe, der $SbCl_3$- und 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Färbung sowie durch Mischchromatogramme.

.1) 150 mg ß-LC in 8 ml Methanol p.a.+ 8 ml Na-Methylat-Lösung (5.6 g Na in 100 ml Methanol p.a.)

Nach 24 h bei 90° ließ sich erstmals eine Spur γ-LC nachweisen, dessen Konzentration unter fortschreitender Braun-

färbung der Lsg. zunahm. Nach 55.5 h: ß-LC neben wenig γ-LC.

.2) 107 mg ß-LC in 14 ml Isopropanol + 1 ml gesättigte Na-Isopropylat-Lösung.

Nach 6 h: neben ß-LC wenig Dihydro-ß-LC ($R_ß$ 1.11; Mischprobe) und wenig γ-LC ($R_ß$ 0.76). Nach 55.5 h enthielt die braune Lsg. etwa gleich viel ß- und Dihydro-ß-LC neben wenig γ-LC.

.3) 100 mg ß-LC in 5 ml 2n KOH p.a./Methanol p.a.

Nach 7 h wenig γ-LC; nach 63 h etwa gleich viel ß- und γ-LC neben nicht identifizierten braunen Zersetzungsprodukten. Nach 112 h hatte sich das ß-/γ-LC-Verhältnis nicht weiter verändert.

.4) 50 mg ß-LC in 5 ml 2n KOH/Methanol + 2ml H_2O.

Nach 7 h wenig γ-LC, dessen Konz. sich nach 63 h deutlich erhöht hatte, jedoch unter der an ß-LC und der bei .3) erreichten an γ-LC blieb.

.5) 31 mg ß-LC in 15.0 ml 2n KOH/Methanol p.a. c=0.207; in einem hantelförmigen Schliffkölbchen mit Volumenmarke bei 90-100° unter Ar erhitzt.

	Rot.:	+212.8;	+254.0
Nach	27 h :	+181 ;	+212
"	69 h :	+167 ;	+215
"	116 h :	+128 ;	+174
"	163 h :	+122 ;	- -
"	212 h :	(+114) ;	- -

Wegen der starken Braunfärbung der Lsg. wurde der Versuch abgebrochen. Die Lsg. wurde zwischen H_2O und Chlf. verteilt; der Chlf.-Extrakt enthielt nach DSC etwa gleich viel ß- und γ-LC.

E 1.4.2.2 Isomerisierung von γ- in ß-Lumicolchicin

.1) 100 mg γ-LC in 50 ml (gesätt. Lsg.) 0.4 n KOH/Meth. p.a. Wie E 1.4.2.1 behandelt.

Nach 42 h ließ sich neben γ-LC eine Spur ß-LC nachweisen.

Nach 176 h enthielt die Lsg. etwa gleich viel ß- und γ-LC. Beim weiteren Erhitzen (bis zu 270 h) stieg die ß-LC-Konzentration nicht mehr merklich an.

.2) 31 mg γ-LC in 15.25 ml 2n KOH/Methanol p.a. c=0.204; behandelt wie E 1.4.2.5.

	Rot.:	-447.5;	-531.0
Nach 27 h	:	-329 ;	-387
" 69 h	:	-258 ;	-304
" 116 h	:	-174 ;	-213
" 163 h	:	-154 ;	-181
" 212 h	:	- - ;	- -.

Wegen starker Braunfärbung abgebrochen. DSC: wie E 1.4.2.5.

E 1.4.3 Umsetzungen des α-Lumicolchicins

E 1.4.3.1 Versuche zur Darstellung von Derivaten des α-Lumicolchicins

.1) 50 mg α-LC und 150 mg $NH_2OH \cdot HCl$ in 6 ml 75%igem Äthanol und 5 ml Pyridin.

Die Lsg. wurde 3.5 h zum Sieden erhitzt. Der wasserunlösl. Anteil des Eindampfrückstands ergab aus Äthanol 30 mg α-LC (Misch-Fp., Rot., UV- und IR-Spektrum). Aus dem Filtrat kristallisierten 4 mg wasserunlösl. Nadeln vom Fp. 254-55°(Z.); Misch-Fp. mit analog hergestelltem ß-LC-Oxim (Fp. 254°(Z.)) ohne Depression; IR-Spektrum: identisch mit ß-LC-Oxim.

.2) 80 mg α-LC in 4 ml 50%iger Essigsäure suspendiert; 2 ml frisch dest. Phenylhydrazin in 5 ml Äthanol.

Die Lösungen wurden vermischt und auf 50° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde eingedampft und aus Äth. umkrist.: 29 mg α-LC vom Fp. 162-64° (Misch-Fp. ohne Depression; UV-Spektrum: ident. mit α-LC). Das Filtrat ergab weitere 40 mg gelbliches α-LC (Rot., UV- und IR-Sp.) vom Fp. 156°.

.3) 200 mg α-LC und 80 mg p-Nitrophenylhydrazin in 180 ml Äthanol + 2 Tropfen Eisessig p.a.

Die Lsg. wurde auf 35° erwärmt und 6 Wochen im Dunkeln ste-

hen gelassen. Die dsc Analyse zeigte keine Umwandlungsprodukte. Die Aufarbeitung durch Krist. aus Äthanol und Waschen mit Methanol lieferte 195 mg unverändertes α-LC (Fp., Rot., DSC, IR-Sp.).

.4) 200 mg α-LC in 100 ml Äthanol p.a.; 100 mg 2.4-Dinitrophenylhydrazin in 3 ml Äthanol + 0.5 ml H_2SO_4 conc.

Nach dem Vermischen auf 50° erwärmt und im Dunkeln aufbewahrt. Nach 2 Tagen krist. 100 mg α-LC (Fp., Rot. DSC,UV, IR) aus. Eindampfen der restlichen Lsg. nach 8 Wochen ergab ein rotbraunes Öl, das nach DSC α-LC und zersetztes 2.4-Dinitrophenylhydrazin (Blindprobe) enthielt.

E 1.4.3.2 Verhalten des α-Lumicolchicins gegenüber Säure und Alkali

.1) Die dünnschichtchromatographische Untersuchung von Lösungen des α-Lumicolchicins in $CHCl_3$, denen Spuren p-Toluolsulfonsäure, HCl, $HClO_4$, Eisessig, Eisessig/HCl oder Acetanhydrid/$HClO_4$ zugesetzt worden waren, ergab innerhalb einer Woche (Zimmertemperatur; vor Licht geschützt) kein Anzeichen für eine säurekatalysierte Zersetzung.

.2) 200 mg α-LC wurden knapp in 15 ml heißem Äthanol gelöst und mit 10 ml siedender 1 n HCl vermischt.

Nach dem Abkühlen wurden 184 mg α-LC (mit H_2O gewaschen) (Rot.,UV- und IR-Spektrum) abgesaugt. Gef. OCH_3: 30.38 (ber.: 31.10).

.3) 100 mg α-LC wurden in 10 ml 5%iger Na-Methylat-Lösung 30 min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt.

Beim Abkühlen fielen 72 mg unverändertes α-LC (Misch-Fp., UV,IR) aus. Gef. OCH_3: 30.12 (ber.: 31.10).
Die alkalische Lsg. wurde mit 2n H_2SO_4 angesäuert und mit Chlf. extrahiert: 4 mg Substanz (Fp. 110...130°), nach DSC und UV-Spektrum ein Gemisch aus α-, ß- und γ-LC.

.4) Ein .3) entsprechender Ansatz wurde 2 h auf 100° erhitzt.

Die Aufarbeitung ergab 76 mg α-LC zurück; das alkalische Filtrat enthielt nach DSC ein Gemisch der drei Lumicolchicine. Auch beim 4stündigen Erhitzen eines gleichen Ansatzes traten außer braunen Zersetzungsprodukten keine anderen Produkte auf.

E 1.4.3.3 Versuche zur katalytischen Hydrierung des α-Lumicolchicins

α-LC nahm unter den Bedingungen der katalytischen Mikrohydrierung bei Normaldruck und Zimmertemperatur auch bei längerer Versuchsdauer keinen Wasserstoff auf. Aufarbeitung oder dsc Analyse der Lösungen zeigten, daß es dabei unverändert blieb.

Versuchsbedingungen:

.1) 12.9 mg in 5 ml Dioxan p.a.; 10 mg PtO_2; 11 h
.2) 19.2 mg in 15 ml Eisessig p.a.; 15 mg PtO_2; 10.7 h.
.3) 15.1 mg in 5 ml Dioxan p.a.; 40 mg $Pd/BaSO_4$; 10.3 h.
.4) 14.2 mg in 5 ml Eisessig p.a. + 2 Tropfen $HCl_{conc.}$ p.a. 30 mg PtO_2; 2.1 h.

E 1.4.3.4 Dihydro-α-lumicolchicin

E 1.4.3.4.1 Darstellung in verschiedenen Lösungsmitteln

.1) 700 mg α-LC [1.75 mMol] in 50 ml Äthanol p.a.; 200 mg $NaBH_4$* [3.81 mMol] in 10 ml H_2O (Molverhältnis 1:2.2).

---

* Wenn nichts anderes angegeben, wurde stets fbls., aus H_2O umkristallisiertes und bei 20°/HV getrocknetes $NaBH_4$ verwendet.
Gehaltsbestimmung: a) Das Präparat verlor bei 110°/HV 24 Gew.% Wasser. b) Titration mit 0.1n HCl gegen Methylrot ergab einen Alkaligehalt von 92.2; 90.4%. c) [7] 106.5 mg [2.82 mMol] wasserfreies $NaBH_4$ entwickelten mit 10 mg $CoSO_4$ in Wasser bei 22°/745.6 Torr in 2 h 264 ml Wasserstoff entspr. 240 ml [10.7 mMol] bei N.B. Für die Einwaage ber.: 11.3 mMol H_2. Demnach ist das wasserfreie $NaBH_4$ etwa 95%ig. Für das bei 20°/HV getrocknete Material ergibt sich ein Prozentgehalt von ca. 72% aktivem $NaBH_4$. Auf diesen Wert beziehen sich die angegebenen molaren Mengen.

Wenige Stunden nach dem Vermischen der Lösungen löste sich die entstandene Suspension völlig auf. Nach 24stündigem Stehen im Dunkeln wurde mit 2n H_2SO_4 neutralisiert und der wasserunlösl. Anteil des Eindampfrückstands 3mal aus Äth.-Wasser umkrist.: 530 mg (76% d.Th.; beste erreichte Reinausbeuten bei 2g-Ansätzen: 91 bzw. 94%) fbls., gebüschelte, feine Nädelchen. Fp. 284°(Z.).

Rot.: -226.7; -273.6; -651.0; -918.0; -1654.0

UV: 36.1(4.33); 44.1(4.37); Min. 40.1(3.80);
(Infl. 46.5(4.35))

IR: Nr. 6776
Nr.2240 (in CH_2Cl_2: keine Bandenverschiebung im Bereich von 3300 bis 1540 cm^{-1} bei Veränderung der Konz. von 12% auf 1.2%)

$C_{22}H_{27}NO_6$ (401.44)

ber.: C 65.82 H 6.78 N 3.49 OCH_3 31.00 CH_3CO 10.72*
gef.: C 65.65 H 7.02 N 3.64 OCH_3 31.03 CH_3CO 8.72*
gef.: C 65.85 H 6.86 N 3.77 OCH_3 30.33

gef. akt. H*: 0.62; 0.72; 0.63; 0.67; 0.54 ≙ 2.6 At. aH (Mittelwert)

gef.Molgew.(kryosk., Campher)*: 562;653;808;594;658;635; 705;666.

gef.Molgew.(kryosk., DMSO)*: 388

C=O-Titration mit $NH_2OH \cdot HCl$*: negativ

.2) 500 mg α-LC [1.25 mMol] in 20 ml Chlf. p.a. + 40 ml Äth. p.a.; 150 mg $NaBH_4$ [2.85 mMol] in 10 ml H_2O.

Beim Vermischen der Lösungen entstand eine klare Lösung (p_H 8). Die Aufarbeitung wie unter .1) ergab als einziges Produkt Dihydro-α-LC (68% d.Th.) vom Fp. 279°(Z.).

Rot.: -231.0; -279.0; -662.0; -930.0; -1676.0

IR: Nr. 6092.

.3) 500 mg α-LC [1.25 mMol] in 20 ml THF (frisch über Triphenylphosphin dest.); 75 mg $NaBH_4$ [1.43 mMol].

Innerhalb von 45 min. hatten sich beide Substanzen völlig gelöst. Nach 40 h wurde nach Zusatz von Aceton [4] mit Essigsäure neutralisiert. Aufarbeitung wie oben ergab 450 mg

---

* Bestimmt an verschiedenen, aber nach IR, Fp., und Rot. identischen Präparaten.

(89.5%) fbls. Nadeln, Fp. 286°(Z.). Aus Meth.-Wasser rekrist.: 400 mg, Fp. 284-85°(Z.). DSC: einheitlich und ident. mit .1).
Rot.: -226.5; -272.8; -650.0; -915.0; -1645.0
IR: Nr.5994

.4) 350 mg α-LC [0.88 mMol] in 50 ml Dimethylformamid; 150 mg $NaBH_4$ [2.85 mMol] in 5 ml H_2O.

Nach 24 h wurde mit Wasser verdünnt und mit Chlf. extrahiert, der Extrakt mit 2n-Essigsäure durchgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Aus Äth.-Wasser: 280 mg (79.5%) fbls. Nädelchen, Fp. 153...230°.*
Rot.: -42.9; -45.0; +80.3; +437.0; --.*
IR (Nr.6093): Gemisch aus α- und Dihydro-α-LC.*

E 1.4.3.4.2 Versuche zur partiellen Reduktion des α-Lumicolchicins

.1) 500 mg α-LC [1.25 mMol Monomeres bzw. "0.63 mMol Dimeres"] in 500 ml THF (dest. über TPP) suspendiert. Unter mechanischer Rührung wurde innerhalb von 2.5 h die Lösung von 25 mg $NaBH_4$** [0.48mMol] in 300 ml THF-H_2O (1+1) dazugetropft.

Bereits nach 5 min. Versuchsdauer lag eine klare Lsg. vor. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 2.5 h gerührt, dann bis zum Eintreten einer Trübung i.V. eingeengt, mit Ac. und Äth. versetzt und weiter bis zur Entfernung der organ. Lösungsmittel eingeengt. Der entstandene weiße Nd. wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. (Eindampfen der Filtrate ergab keine organische Substanz.) Das Produkt wurde mit

---

* Gemisch aus α- und Dihydro-α-LC.
Darst.: Gleiche molare Mengen α- und Dihydro-α-LC wurden in Äthanol gelöst. Der Eindampfrückstand wurde bei 80°/HV getrocknet und enthielt nach DSC nur die Ausgangsstoffe.
Fp.164...267°. UV: 29.5(2.85); Min.31(2.70); Infl.34.7 (4.14); 35.8(4.18); Min.39.8(3.64); 44.1(4.26); Infl.ca. 46(4.22). IR:Nr.5997. Gef.Molgew.(Campher): 449;432.
Rot.: -55.8; -63.7; -17.0; +204.5;
(ber.: -66.0; -75.4; -40.5; +177)
Rot.(DMSO): -101.0; -112.0; -48.5; +257.5;
(ber.: -100.0; -108.6; -46.5; +243.5)

**(Dihydro-α-LC:Rot.(DMSO):-209.0;-253.0;-608.0;-858.0;)
Vgl. Fußnote zu E 1.4.3.4.1

50 ml siedendem Meth. digeriert* und abgesaugt; aus dem Filtrat krist. 19 mg (3.8% d.Einwaage) fbls. α-LC (Fp.160-62°; IR Nr.5995; DSC**). Der Meth.-Rstd. wurde aus 50 ml siedendem Äth. umkrist.: 380 mg (76.0% d.Einw.) fbls. α-LC (Fp.160-62°; IR Nr. 5996; Rot.: +97.0; +126.5; DSC). Das Äth.-Filtrat ergab noch 23 mg (4.6%) mit ß-LC verunreinigtes α-LC (Fp.133-39°; Rot.: +107.4; +131.8; DSC).

.2) 500 mg α-LC ["0.63 mMol Dimeres"] in 20 ml Chlf. + 40 ml Äth. p.a. + 10 ml H_2O. Unter mechanischer Durchmischung (Vibromischer) wurde die Lösung von 33 mg $NaBH_4$ [0.63 mMol] in 100 ml Chlf. + 200 ml Äth. + 50 ml H_2O mit etwa 1 ml/min. Zugabegeschwindigkeit dazugetropft.

Nach 16 h wurden einige Tropfen verd. HCl in die Lsg. gegeben (keine Gasentwicklung!). Der beim Eindampfen verbliebene Rstd. wurde mit Wasser gewaschen und mit siedendem Meth. extrahiert. Das Methanol-Filtrat lieferte 24 mg (4.8% d. Einw.) fbls. α-LC (Fp. 157-61°; Rot.: +94.3; +122.9; IR Nr. 6322). Der Meth.-Rstd. wurde aus Äth. umkrist.: 343 mg (68.6%) α-LC (Fp.158°; Rot.: +93.1; +120.8; IR Nr. 6323; Misch-Fp. mit der ersten Fraktion und authentischem α-LC ohne Depression). Das Meth.-Filtrat ergab beim weiteren Einengen noch 15 mg (3%) gelbe, glasige Substanz vom Fp. 120...150°, nach DSC ein Gemisch aus α-LC und 4 unbekannten Substanzen, alle unpolarer als Dihydro-α-LC. Beim Einengen des Äth.-Filtrats kristallisierten noch 6 mg (1%) bzw. 43 mg (8.6%) methanolunlösl. Substanz vom Fp. 155° bzw. 149°, nach Rot. und DSC identisch mit α-LC.

.3) Nach der Vorschrift von O.L.CHAPMAN [10]
Zu der mit einem Teflonstab magnetisch gerührten Suspension von 510 mg α-LC ["0.64 mMol Dimeres"] in 15 ml peroxydfreiem THF (unter Ar über Al_2O_3 bas. filtriert) wurden 8 mg 95%iges wasserfreies $NaBH_4$ [0.20 mMol] in 0.5 ml Wasser und 1 ml Wasser

---

* α-LC ist in Meth. nur wenig, Dihydro-α-LC aber gut löslich.

** Die beiden Verbindungen lassen sich dsc gut trennen: SiO_2 G, CCl_4-Äthanol 5+1, Laufstrecke 50 mm: R_F 0.20 bzw. 0.28; Methanol p.a.,Laufstrecke 100 mm: R_F 0.0 bzw.0.80. Vgl. auch Tab. A-1.

gegeben. Der Rührmotor fiel nach ≥ 2.5 h aus. Die neutral reagierende Suspension wurde nach 18 h unter Zusatz von 4 Tropfen 2n HCl i.V. zur Trockene gedampft und mit 20 ml siedendem Meth. digeriert. Rstd.: 443 mg (86.8% d.Einw.) fbls. Nadeln vom Fp. 158-60°. Misch-Fp. mit α-LC: 158-61°.
Rot.: +98.5; +124.3; +562.0; +1253.0; --.
IR (Nr.9689): identisch mit α-LC
DSC: identisch mit α-LC in den Systemen SiO_2 G, Äth.-Ee.20+80 bzw. CCl_4-Äthanol 5+1.

Der Eindampfrückstand des Methanol-Filtrats wurde wieder mit siedendem Meth. digeriert. Rstd.: 36 mg (7.1%) fbls. Nadeln, Fp. 163-165°. Rot.: +99.5; +126.0;+559.5;+1248.5;--.
IR (Nr.9690): identisch mit α-LC.
DSC: identisch mit α-LC (Systeme wie oben).

Das Filtrat ergab nach dem Eindampfen und Umfällen aus Äth.-Wasser weitere 41 mg (8.0%) gelbl. Substanz vom Fp.150-54°, nach DSC und IR-Spektrum (Nr.9722) identisch mit α-LC.

.4) Wiederholung von E 14343, jedoch mit $NaBH_4$ (BAYER,95%ig) anderer Herkunft.
Aufarbeitung wie oben. Die Krist. des in Meth. unlöslichen Eindampfrückstands aus Äth. ergab 492 mg (96.4% d.Einwaage) fbls. α-LC vom Fp.162-64° (Misch-Fp. mit authent. α-LC ebenso).
Rot.: +97.9; +137.2; +594.0; +1310.0; --.

E 14343 α-Lumicolchicin aus Dihydro-α-lumicolchicin

.1) Die Suspension von 2.5 g aktivem Braunstein in einer Lsg. von 100 mg Dihydro-α-LC in 50 ml Chlf. wurde unter Luft 30 h mechanisch geschüttelt.
Nach Filtration und Einengen des Filtrats i.V. verblieben 145 mg gelbes, glasiges Produkt. Aus Äth.-Wasser: 58 mg gelbe, amorphe Substanz vom Fp. 220..28°(Z.).
Rot.: -130.0; -152.5;
IR (Nr.2494) und DSC: Gemisch aus α- und Dihydro-α-LC.
Gleiches Ergebnis in Benzol.

.2) 300 mg Dihydro-α-LC [0.75 mMol] in 3 ml Pyridin (trocken, S-frei) wurden mit 400 mg CrO_3 [4.0mMol] in 5 ml Pyridin vermischt.

Nach 27 h wurde mit Sodalösung neutralisiert und mit 150 ml Chlf. extrahiert. Der Extrakt wurde über eine SiO_2-Säule (10x5cm) filtriert und diese mit Chlf. nachgewaschen. Die Krist. des Eindampfrückstands aus Äth. ergab 76 mg (25.3% d.Th.) leicht gelbliche Substanz vom Fp.158°, nach DSC, UV- und IR-Spektrum (Nr.5860) identisch mit α-LC. Aus dem Filtrat krist. weitere 62 mg (20.7%) α-LC.

E 14344 Versuch zur partiellen Oxydation von Dihydro-α-lumicolchicin

Nach der Vorschrift von O.L.CHAPMAN [10].

Die Lösung von 500 mg Dihydro-α-LC ["0.624 mMol Dimeres"] in 30 ml Aceton p.a. MERCK wurde mit der Lösung von 42 mg CrO_3 [0.42 mMol] in 5 ml Aceton, 2 Tropfen conc. H_2SO_4 p.a. und 10 Tr. Wasser vermischt.

Die entstandene ockerfarbene Suspension* (unlösl. im Überschuß Aceton, löslich in Wasser) wurde nach 15 min. in 250 ml Wasser gegossen und 5mal mit je 100 ml Chlf. extrahiert. Der mit Bicarbonat entsäuerte und wie üblich aufgearbeitete Extrakt ergab beim Eindampfen einen gelben Rstd., der beim Digerieren mit kaltem Meth. 8 mg (1.6% d.Einw.) fbls. α-Lumicolchicin (DSC) hinterließ. Eindampfen des Methanol-Filtrats ergab 451 mg (90.2% d.Einw.) Substanz, die nach DSC außer einer unpolaren Verunreinigung ("Y") Dihydro-α-LC und eine neue, polarere Substanz ("X") enthielt:

SiO_2 G, Äth.-CCl_4 1+5, 5 cm Laufstrecke; $SbCl_3$-Färbung:
R_B 0.32("X"; rotbraun); 0.74 (Dihydro-α-LC; rotbraun); Spur 0.95("Y"; gelbbraun)

SiO_2 G, Äth.-Ee. 20+80:
R_B 0.24("X"); 0.60(Dihydro-α-LC); Spur 0.81("Y").

Das Gemisch wurde an 50 g Al_2O_3 (akt., neutral,MERCK; mit 5% Wasser desaktiviert**) unter dsc Kontrolle der Eluate chromatographiert: Elution mit abs. Bzl.-Chlf. DAB 6 (üb.

---

* In der Originalarbeit [10] ist von einer "solution" die Rede.

** In der Originalarbeit wird die Aktivitätsstufe des verwendeten Aluminiumoxyds nicht genannt.

$CaCl_2$ getr.) 1+3 und Chlf. ergab 364 mg (81% d.Chrom.-Einw.) mit wenig "Y" verunreinigtes Dihydro-α-LC (Fp.,DSC,Rot. und IR); Elution mit Chlf.-Äthanol 95+5 bis 75+25 ergab ein Gemisch aus Dihydro-α-LC und "X", das an 20 g Al_2O_3 (wie oben) rechromatographiert wurde: Elution mit Bzl.-Chlf. 1+9 lieferte weitere 35 mg (7.8% d. ersten Chrom.-Einw.) Dihydro-α-LC, Elution mit Chlf. und Chlf.-Äth. 99+1 bis 95+5 ein Gemisch etwa gleicher Mengen (aus dem DSC geschätzt) Dihydro-α-LC und "X", das aus Meth.-Wasser und Ee.-Pä. umkrist. wurde. Es verblieben 28 mg (6.2% d.Chrom.-Einw.) fbls. Substanz vom Fp. 185-87°; nach DSC ein Gemisch aus Dihydro-α-LC und der nicht identifizierten Substanz "X" (Rß-Werte s.o.).

Rot.: -97.7; -117.7; $[\alpha]_D$ ber.: -92°

(ber. $[\alpha]_D$ für hypothetisches 1:1-Gemisch von Dihydro-α-LC und dem von CHAPMAN [10] durch partielle Oxydation von Dihydro-α-LC* gewonnenen Ketoalkohol**: -97°)

UV: Infl. 29(3.09); 35.9(4.13); >44 (ca.4.2)

IR (Nr.10030): C=O-Bande bei 1739cm^{-1}, Amidbande bei 1686cm^{-1}.

E 14345 Derivate des Dihydro-α-lumicolchicins

.1) Dihydro-α-lumicolchicin-acetat

a) 100 mg Dihydro-α-LC, in 2 ml Acetanhydrid (Ac_2O) p.a. gelöst, wurden mit 1 Tropfen 60%iger $HClO_4$ vermischt.

Nach 20 min. wurde mit 25 ml H_2O durchgeschüttelt und mit Chlf. extrahiert. Aus Ee.-Pä. umkrist.: Fp.172° (Sintern ab 167°).

DSC (SiO_2 G, Äth.-Ee.20+80):Rß 0.44 (Z.Vgl.Dihydro-α-LC: 0.59)

UV: 36.0(4.30);43.9(4.33);Infl.46.0-46.5(4.30);Min.40.1 (3.72).

IR: Nr.5733 (Acetat-Banden bei 1748 und 1238cm^{-1}).

$C_{24}H_{29}NO_7$ (443.48)

ber.: C 65.00 H 6.59 OCH_3 28.05
gef.: C 64.77 H 6.85 OCH_3 27.25

---

* $[\alpha]_D$ -213° ($CHCl_3$) (vgl.A 4).

** $[\alpha]_D^{29}$ +19° ($CHCl_3$) [10]

gef.akt.H: 0.66% ≙ 2.93 At.aH. Gef.Molgew.(Campher):576

b) Dihydro-α-LC wurde wie üblich mit Ac_2O/Pyridin abs. 14 Tage bei 20° acetyliert.

Fp.170-75°, keine Depression mit a). DSC: identisch mit a).

Rot.: -98.9; -124.5; -358.0; --; --.

UV- und IR-Spektrum (Nr.5765) identisch mit a).

$C_{24}H_{29}NO_7$ (443.48)

ber.: C 65.00 H 6.59 N 3.16 CH_3CO 19.45
gef.: C 65.08 H 6.85 N 3.46 CH_3CO 18.43 (alkal.vers.)
14.88 (sauer vers.)

gef.akt.H: 0.75% ≙ 3.33 At. aH

c) Acetylierung mit Ac_2O-Natriumacetat ergab ein nach Fp.,DSC und IR (Nr.6012) mit a) und b) identisches Produkt.

.2) Dihydro-α-lumicolchicin -Methylenjodid-Komplex(?)

Dihydro-α-LC wurde aus CH_2J_2 umkristallisiert und

a) auf einer Tonplatte an der Luft getrocknet:
Fp.279-84°(nach Verlust des CH_2J_2 unter Schmelzen bei 80...100° neu kristallisiert).

$C_{22}H_{27}NO_6 \cdot 1.5\ CH_2J_2$ ("803.3")

ber.: C 35.1 H 3.8 N 1.7 J 47.5
gef.: C 34.39 H 3.76 N 2.29 J 42.80

b) Anschließend bei 100-200 Torr über $CaCl_2$ getrocknet:

$C_{22}H_{27}NO_6 \cdot 1\ CH_2J_2$ ("669.3")

ber.: C 41.3 H 4.4 N 2.1 J 37.9 OCH_3 18.6
gef.: C 44.69 H 4.78 N 2.35 J 29.07 OCH_3 24.53
28.92

c) Bei 20° im HV getrocknet:

gef.: C 45.09 H 5.12 N 1.79 J 30.92

E 1.4.3.4.6 Photochemisches Verhalten des Dihydro-α-lumicolchicins

.1) Ultraviolettspektroskopische Kontrolle

Belichtung auf der optischen Bank mit Glasoptik unter Argon wie bei E 1.1.1 .

Das UV-Spektrum des Dihydro-α-LC (s.E 1.4.3.4.1.1) (3×10^{-4}molar in Methanol) blieb bei 1stündiger Belichtung unverändert.

Bei Belichtung durch eine Quarzoptik trat Extinktionsabfall und Verflachung des Spektrums ohne spektrale Verschiebung ein.

.2) Polarimetrische Kontrolle

Belichtung auf der opt. Bank durch Glasfilter.
17 mg Dihydro-α-LC in 2.3 ml Chlf. p.a.; c=0.744
l=0.1(OS)

Innerhalb von 37.8 h Belichtungszeit fiel die Rot. der Lösung (starke Braunfärbung) von $[\alpha]_{578}$ = -262 auf -72.5°. Wegen der eingetretenen Zersetzung wurden die Messungen abgebrochen.

E 1.4.3.4.7 Thermisches Verhalten des Dihydro-α-lumicolchicins

.1) Dihydro-α-LC ließ sich bei 260-290°/10^{-5}Torr unter geringfügiger Zersetzung (Bildung von Spuren ß-LC; DSC) sublimieren.

.2) Dünnschichtchromatographische Untersuchung

Je etwa 2-5 mg Dihydro-α-LC wurden im Glührörchen unter Ar vorsichtig erhitzt und anschließend dsc untersucht (SiO_2 G, Äth.-Ee. 20+80). Die angegebenen Identitäten der Flecken stützen sich auf Rß-Werte, Färbungen und Mischchromatogramme.

a) Knapp bis zum Schmelzen erhitzt:
Rß 0.55 (rotbraun; Dihydro-α-LC); 0.66w (hellrot); 1.00w (rotbraun;ß-LC).

b) Die Schmelze wurde noch einige sec. weiter erhitzt (Amingeruch!):
Rß 0.0 (braun); 0.54 (Dihydro-α-LC); 0.67; 0.83; 1.00(ß-LC); 1.11 (Dihydro-ß-LC); 1.44 (grau).

c) Die Schmelze wurde 2 min. erhitzt:
Rß 0.0...1 (graubrauner Streifen); 1.44 (grau).

.3) 20 mg Dihydro-α-LC wurden im Bombenrohr unter Ar 10 h auf 180° erhitzt.

Das leicht bräunliche Produkt schmolz bei 279-80°(Z.).
Rot.: -228.5; -274.5; -652.5; --; --.
UV- und IR-Spektrum (Nr.4508): Dihydro-α-LC.

.4) Die Lösung von 100 mg Dihydro-α-LC in 10 ml Xylol wurde unter Ar 23 h zum Sieden erhitzt.

Beim Abkühlen krist. 85 mg leicht gelbliche Nadeln aus: Fp. 283-86°(Z.). Misch-Fp. mit Ausgangsmaterial 276-78°(Z.).
Rot. -233.0; -281.0
UV- und IR-Spektrum (Nr.2312): identisch mit Dihydro-α-LC.
$C_{22}H_{27}NO_6$ (401.44)
ber.: C 65.82 H 6.78 N 3.49 OCH_3 31.00
gef.: C 65.72 H 6.84 N 3.97 OCH_3 30.18

.5) Die Lösung von 11o mg Dihydro-α-LC in 25 ml "Aliphatin" wurde, vor Licht geschützt, 10 h unter Ar zum Sieden erhitzt. Temp. in der Lsg.: 193°.

Da die Lsg. bei der Vakuumdestillation zu stark schäumte, wurde sie mehrfach mit Methanol extrahiert. Der Extrakt-Rückstand ergab aus Äth.-Wasser 49 mg (45% d.Th.) gelbliches Pulver. Bei 110°/HV getrocknet: Fp. 170-79°. Misch-Fp. mit Ausgangsmaterial: 230..260°(Z.), mit Dihydro-ß-LC: 155...260°(Z.).
DSC in verschiedenen Systemen: ident. mit Dihydro-α-LC
Rot.: bei 578 und 546 mμ keine Anzeige, bei den anderen Wellenlängen schwach negativer Ausschlag.
gef.: C 65.54 H 7.13 N 3.43 OCH_3 30.39 (ber. s.o.)
UV- (Nr.2849) und IR-Spektrum (Nr.3940): Dihydro-α-LC.

Aus den Filtraten wurde kein krist. Produkt erhalten.

E 14348 Versuche zur Hydrolyse des Dihydro-α-lumicolchicins

.1) 1.3 g Dihydro-α-LC in 10 ml siedendem Methanol wurden mit 40 ml heißer 1n HCl vermischt und 5 min. zum Sieden erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurden 1.10 g (85%) fbls. Substanz abgesaugt und aus Meth.-Wasser umkrist.: Fp. 275-83°(Z.).

Rot.: -240.0; -288.0.
UV- und IR-Spektrum (Nr.2787): Dihydro-α-LC.
ber.: C 65.82 H 6.78 N 3.49 OCH_3 31.00
gef.: C 65.77 H 6.41 N 3.81 OCH_3 29.99

.2) Die Lösung von 960 mg Dihydro-α-LC in 25 ml siedendem Äthanol wurde mit 40 ml heißer 1n HCl und einer Spatelspitze KJ p.a. versetzt und 30 min. auf 100° erhitzt.

Der beim Einengen auftretende Nd. wurde neutral gewaschen und aus Äth.-Wasser umkrist.: 700 mg (73%) fbls. Kristalle, Fp. 280-84°(Z.), Misch-Fp. mit Dihydro-α-LC ebenso.
$C_{22}H_{27}NO_6$ (401.44)
ber.: C 65.82 H 6.78 N 3.49 OCH_3 31.00 CH_3CO 10.72
gef.: C 65.61 H 6.76 N 3.57 OCH_3 30.13 CH_3CO 7.76

.3) 600 mg Dihydro-α-LC in 25 ml Meth. wurden mit 5 ml Eisessig und 0.5 ml $HBr_{conc.}$ vermischt und 24 h bei 20° stehengelassen.

Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde das Meth. abgezogen und der ausfallende Nd. aus Äth.-Wasser umkrist.: 447 mg (74.5%) fbls. Kristalle vom Fp. 274-77°(Z.).
gef.: OCH_3 30.02 CH_3CO 6.13 (ber.: s.o.)

E 1.4.3.4.9 Versuch zur katalytischen Hydrierung von Dihydro-α-LC

19.5 mg Dihydro-α-LC in 5 ml Eisessig p.a.; 30 mg PtO_2; 24°; 770.0 Torr; Mikrohydrierapparatur.

In 24 h keine Wasserstoffaufnahme.

E 1.4.3.5 Titration von α- und Dihydro-α-lumicolchicin mit Persäure

Je etwa 100 bis 200 mg Substanz wurden im Meßkölbchen in 5.0 ml Persäure-Lösung (gesättigte Lösung von Phthalomonopersäure [8] in Chloroform p.a.; etwa 3%ig) gelöst, mit Chlf. auf 25.0 ml aufgefüllt und bei -5 bis 0°C im Dunkeln stehen gelassen. Zur Bestimmung des Persäure-Gehalts wurden je 10.0 ml der Reaktionslösung mit 10 ml 0.4n-Essigsäure p.a., 4 ml gesättigter KJ-Lösung (p.a.) und etwas

Stärkelösung versetzt und mit 0.1n Thiosulfat-Lösung (f= 1.12) titriert; der Verbrauch an Persäure ergab sich aus der Differenz gegenüber dem Gehalt einer gleich behandelten Blindprobe ohne Substanz.
1 ml 0.1n Thiosulfat-Lösung ≙ 9.1 mg Monoperphthalsäure (Molgew. 182.1)

.1) α-Lumicolchicin

a) 120.7 mg α-LC [0.302 mMol] in 25 ml Persäure-Lsg. Nach 19 h: 10 ml Lösung verbrauchten 4.0;3.9 ml 0.1n $S_2O_3^{2-}$, entspr. 102.0;99.5 mg Persäure. Blindprobe: 5.50;5.45 ml 0.1n $S_2O_3^{2-}$ entspr. 140.0;139.0 mg Persäure. Differenz der Mittelwerte: 38.7 mg = 0.213 mMol Persäure (verbraucht). Auf die Einwaage bezogen ergab sich ein Verbrauch von 0.705 At. Sauerstoff/Mol α-LC in 19 h.

b) 189.3 mg α-LC [0.473 mMol] in 25 ml Persäure-Lsg. Nach 26 h: 10 ml Lsg. verbrauchten 3.10;3.15 ml 0.1n-Thiosulfat, entspr. 79.0;80.3 mg Persäure. Blindprobe: 5.50;5.45 ml 0.1n Thiosulfat, entspr. 140.0;139.0 mg Persäure. Persäure-Verbrauch: 59.8 mg = 0.328 mMol, entspr. 0.693 Atomen Sauerstoff/Mol α-LC in 26 h.

Der Chlf.-Extrakt der austitrierten Lösungen a) und b) wurde eingedampft und der Rstd. aus Ee. umkrist.: 105 mg (33.9%) gelbe Kristalle vom Fp. 138-43°(Z.,Blasenbildung, danach Kristallisation), 185-87°.
Rot.: +121.5; +155.3. UV- und IR-Spektrum: α-LC.

Das Filtrat lieferte aus Ee.-Pä. 182 mg (58.7%) Substanz vom Fp. 139-42°.
Rot.: +161.5; +196.0. Nach DSC, UV- und IR-Spektrum (Nr. 2574) mit ß-LC verunreinigtes α-LC.

Analog ausgeführte Titrationen ergaben folgende Werte (jede Zeile entspricht einem Ansatz):

c) 2 h: 0.37; 5 h: 0.67; 7 h: 0.94; 26 h: 1.24;
74 h: 1.52; 81 h: 1.55; 120 h: 1.69 At.O/Mol
(Einwaage: 536.1 mg α-LC, 20 ml Persäure, 80 ml Chlf.)

d) 4 h: 0.50; 22 h: 0.98 At.O/Mol
e) 19 h: 0.69; 26 h: 0.93 At.O/Mol
f) 19 h: 0.70; 26 h: 0.95 At.O/Mol

.2) Dihydro-α-lumicolchicin

a) 4 h: 1.15; 22 h: 1.22 At.O/Mol
b) 17 h: 1.52; 22.5h: 1.52 At.O/Mol

.3) Vergleichssubstanzen

a) ß-Lumicolchicin: 19 h: 1.53; 26 h: 1.63 At.O/Mol

b) Cholesterin [9]:

4 h: 1.15; 22 h: 1.13 At.O/Mol
17 h: 1.14; 22.5 h: 1.17 At.O/Mol

E 1.5 Ausführung der Molekulargewichtsbestimmungen

E 1.5.1 Kryoskopie

Die kryoskopischen Messungen in Dimethylsulfoxyd wurden in einer BECKMANN-Apparatur mit mechanischer Rührvorrichtung ausgeführt; wegen der Hygroskopizität des DMSO unter Feuchtigkeitsausschluß (P_2O_5) und Ar-Atmosphäre. Einwaagen: ca. 100 mg in 10.0 ml DMSO (d_4^{20} 1.1000).

Die Messungen nach RAST in Campher führte die Fa. A. BERNHARDT, Mülheim-R., durch. Einwaagen: ca. 1 mg in 10 mg Campher.

E 1.5.2 Ebullioskopie

Apparatur nach SUCHARDA und BOBRANSKI [11a]. Das verwendete $CHCl_3$ (MERCK p.a.) war zuvor durch Filtration über Al_2O_3 (bas. I) bis auf ca. 0.01% vom Stabilisierungs-Äthanol befreit worden [11b]. n_D^{20} 1.4484. Einwaagen: ca. 80 mg in 7.0 ml $CHCl_3$.

E 1.5.3 Isotherme Destillation

Glasapparatur, vgl. Abb. T 1-8, S. 56. Typische Einwaage: 30.2 mg ß-LC [0.76×10^{-4} Mol], 9.6 mg chrom. gereinigtes

Azobenzol MERCK [0.51×10^{-4} Mol] als Standardsubstanz. Minimale Einwaage: ca. 2 mg bei Molgewicht 400.

Die Substanzen wurden in Pillenform in die Gefäße A bzw. B eingebracht und in je 0.2 ml Chlf. p.a. gelöst. Das Gefäß C wurde mit 0.8 bis 1 ml Chlf. beschickt. Nach dem Kippen der Apparatur (Lage: Abb. T 1-8, links) wurde unter Kühlung der Kapillaren durch D auf ca. 20 Torr evakuiert und abgeschmolzen. Dann wurde die App. bis zum Rand des Schliffstopfens (Dichtung durch Teflonieren, mit Teflonmanschette oder einem Hauch Silikon-Vakuumfett ist zwar gasdicht, aber auf die Dauer nicht beständig gegen heißes Wasser) in ein thermostasiertes Wasserbad von ca. 50°C gesetzt (Lage: Abb. T 1-8, rechts). Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels aus C war der isopiestische Punkt meist bereits erreicht. Ungleichmäßige Temperierung der Meßröhren während des Abkühlens (Herunterfahren des Thermostaten auf Zimmertemp.) oder Ablesens (Luftzug, Körperwärme!) verfälscht die Messungen. Die Messungen wurden beendet, wenn das Verhältnis der Lösungsvolumina (Ablesbarkeit: 0.005 ml) wenigstens 2 Tage konstant geblieben war. Versuchsdauer: je nach Konzentration, Lösungsmittel und Molgewicht 3-10 Tage. Die Endlösungen wurden polarimetrisch und dsc auf Reinheit geprüft.

Berechnung: $MG = \frac{MG_1 \cdot \text{Einwaage} \cdot \text{Vol.}_1}{\text{Einwaage}_1 \cdot \text{Vol.}}$; (1 = Azobenzol)

E 1.6 Literaturverzeichnis zum Kapitel E 1

[1] M.V.KING,J.L.de VRIES,R.PEPINSKY
X-ray diffraction determination of the chemical structure of colchicine.
Acta cryst. 5,437(1952)

[2] H.L.SCHLÄFER,W.SCHAFFERNICHT
Dimethylsulfoxyd als Lösungsmittel für anorganische Verbindungen.
Angew.Chem.72,618(1960)

[3] E.J.FORBES
Colchicine and Related Compounds. Part XIV. Structure of ß- and γ-Lumicolchicine.
J.chem.Soc.(London) 1955,3864

[4] E.SCHENKER
Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie IV. Anwendung von komplexen Borhydriden und von Diboran in der organischen Chemie.
Angew. Chem.73,81(1961)

[5] R.GREWE,W.WULF
Die Umwandlung des Colchicins durch Sonnenlicht.
Chem.Ber.84,621(1951)

[6] P.D.GARDNER,R.L.BRANDON,G.R.HAYNES
The Structure of ß- and γ-Lumicolchicine.Ring D Elaboration Products.
J.Amer.chem.Soc.79,6334(1957)

[7] H.I.SCHLESINGER,H.C.BROWN et al.
Sodium Borohydride, its Hydrolysis and its Use as a Reducing Agent and in the Generation of Hydrogen.
J.Amer.chem.Soc.75,215(1953)

[8] G.B.PAYNE
An Improved Synthesis of Monoperphthalic Acid.
J.Org.Chem.24,1354(1959)

[9] P.N.CHAKRAVORTY,R.H.LEVIN
Studies on Cholesteryl Oxides.
J.Amer.chem.Soc.64,2317(1942)

[10] O.L.CHAPMAN,H.G.SMITH,R.W.KING
The Structure of α-Lumicolchicine: Some Examples of Diamagnetic Shielding by the Carbon-Oxygen Double Bond.
J.Amer.chem.Soc.85,806(1963)

[11a] HOUBEN-WEYL
Methoden der organischen Chemie.
Bd. III/1, S. 354
Thieme, Stuttgart, 1955

[11b] dieselben
ebenda, Bd. I/2, S. 786

E 2 1-Colchicein

E 2.1 Darstellung des 1-Colchiceins [1,2,3,4]

5.0 g 1-Colchicin (MERCK,puriss.) wurden in einer Mischung von 3 ml HCl conc. p.a. und 300 ml Wasser gelöst und 2 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt.

Beim Abkühlen über Nacht schieden sich derbe gelbliche Nadeln ab, die mit Wasser gewaschen, getrocknet und dreimal aus Ee.-Ä. oder Ee.-Pä. umkristallisiert* wurden. Bei 80°/HV getrocknet: 3.80 g (79% d.Th.) farblose, schwach grünlich-gelb schimmernde Kristalle; Fp. 175-77°. Positive $FeCl_3$-Reaktion (grünschwarz).

Rot.:** -280.5; -356.2.

UV:** 28.8(4.28); 41.3(4.54); Min. 35.0(3.60)

UV (in 0.1n KOH/Methanol): Infl.25.0(4.07); Infl.27.4(4.30); 28.6(4.39); Infl.39.8(4.34); 41.6(4.42); Min. 33.6(3.22).

IR:** Nr. 3051; Nr. 1966, 1976 (CH_2Cl_2)

$C_{21}H_{23}NO_6 \cdot 1/2\ H_2O$ ("394.41")

ber.: C 63.95 H 6.13 N 3.55 OCH_3 23.65 CH_3CO 10.92
gef.: C 64.38 H 6.17 N 3.68 OCH_3 23.43 CH_3CO 10.18(sauer)
gef. Molgew.(Campher,RAST): 356

Nach dreitägigem Trocknen bei 110°/HV:

Fp. 179.5-181.0°; Lit. [3]: Fp. 177-79°.

Rot.: -285.0; -363.5; -1255.0; --; --. IR: Nr. 3878

$C_{21}H_{23}NO_6$ (385.40)

ber.: C 65.44 H 6.02 N 3.63 OCH_3 24.15 CH_3CO 11.17
gef.: C 65.43 H 6.09 N 3.90 OCH_3 24.23 CH_3CO 8.88
gef. Molgew.(Campher): 430

E 2.2 Photoisomerisierung des 1-Colchiceins

E 2.2.1 Ultraviolettspektroskopische Verfolgung der Photoisomerisierung

Verdünnte sauerstofffreie Lösungen des Colchiceins wurden in 10 mm-Quarzküvetten auf der optischen Bank (vgl.A 3.3.1)

---

* Auf diese Weise erhält man ein reineres Produkt als durch langsames Kristallisieren aus Äthylacetat. Wegen der Reaktion des Colchiceins mit Eisenspuren ist das Filtrieren über Papierfilter (schwarzgrüne Verfärbung) zu vermeiden.

** Über Meßbedingungen und Abkürzungen vgl. Anhang.

belichtet. Die sich dabei verändernde Lichtabsorption wurde in kurzen Zeitabständen (Stoppuhr) im Spektrophotometer (vgl. Anhang) gemessen.

Lichtquelle: Hg-Brenner PHILIPS HP 125 W; Glasoptik, durchlässig unterhalb ca. $33 \times 10^3 cm^{-1}$.

Der Abstand Lampe-Küvette war bei allen beschriebenen Versuchen der gleiche; da aber die Lichtausbeute der Hg-Brenner vom Betriebsalter abhängt, können die Isomerisierungsgeschwindigkeiten nur unter Vorbehalt miteinander verglichen werden.

.1) 2×10^{-5}molar in Methanol unter N_2 (Abb. T 2-1 und -2)
Das Spektrum des Colchiceins:

28.8(4.28); 41.3(4.54); Min. 35.0(3.60)

ging innerhalb von 60 sec. Belichtungszeit unter Ausbildung isosbestischer Punkte bei 33.3 und $39.1 \times 10^3 cm^{-1}$ über in:

29.3(3.40); Infl.34 (3.93); 37.7(4.40);
44.5(4.42); Min.40.5(4.23);
(Spektrum des Lumicolchiceins B; vgl. E 2.2.3.2)

Bei weiterer Belichtung (insgesamt 68 min.) entstand mit verminderter Umwandlungsgeschwindigkeit über einen isosbestischen Punkt bei $36.5 \times 10^3 cm^{-1}$:

36.2(4.30); 44.2(4.37); Min.40.3(3.85);
(Spektrum des Lumicolchiceins A; vgl. E 2.2.4.1.1)

.2) 2×10^{-5}molar in Chloroform* unter N_2

28.7(4.27); 41.0(4.59); Min.35 (3.60)

Nach 27 sec. Belichtungszeit (isosbestische Punkte bei 33.0 und $38.9 \times 10^3 cm^{-1}$):

29.5(3.35); Infl.34(4.00); 37.3(4.32); Min.40(4.23);

nach weiteren 9.3 min. Belichtungszeit (isosbestischer Punkt bei 36.0):

35.2(4.27); Min.39.3(3.88).

.3) 3×10^{-5}molar in 0.1n KOH/Methanol (vgl. Abb. T 2-3).

---

* Wegen der Eigenabsorption des Chloroforms endet der meßbare Spektralbereich hier bei ca. $42 \times 10^3 cm^{-1}$.

E 2.2.2 Polarimetrische Verfolgung der Photoisomerisierung. Isolierung der Lumicolchiceine A und B im 100 mg-Maßstab.

Sauerstofffreie, argongesättigte Colchicein-Lösungen wurden in zylindrischen Quarz- (QU) oder Glas- (OS) -küvetten (l=0.5 oder 1 dm) auf der optischen Bank (vgl. A 3.3.1) mit Glasoptik belichtet und die sich dabei in Abhängigkeit von der Belichtungszeit ändernde optische Drehung bei mehreren Wellenlängen (vgl. A 2.3) gemessen. Außer bei den drei ersten der folgenden Versuche wurden die Lösungen magnetisch gerührt.

.1) 70.0 mg Colchicein in 13.5 ml Methanol p.a.
c=0.52* 1.4×10^{-2} molar l=0.5 (QU)

	Rot.:		
	-284.0;	-361.0;	-1250.0.
Nach 218.8 h :	+121.5;	+145.0;	+ 409.0 (Maximum)
" 234.8 h :	+110.0;	+131.0;	+ 386.0 (Versuchsende)

Der beim Eindampfen i.V. bei 30-40° erhaltene Rstd. ergab keine Reaktion mit $FeCl_3$ in Aceton-HCl. In Bzl.-Ee.(1+1) in der Hitze gelöst, mit Pä. gefällt und bei 20°/HV getrocknet: 37 mg (53% d.Einw.) leicht gelbliche Substanz vom Fp. 146-47°; keine $FeCl_3$-Reaktion.
Rot.: +159.0; +188.5
UV: 30.0(3.22); Infl.34-35(4.11); 37.3(4.34); Min.40.1(4.2); 44.6(4.39)
IR: Nr. 2083
$C_{21}H_{23}NO_6 \cdot 1/2\ H_2O$ ("394.41")
ber.: C 63.95 H 6.13 N 3.55 OCH_3 23.65
gef.: C 63.85 H 6.12 N 3.93 OCH_3 23.39
gef.Molgew.(Campher): 466

.2) 102 mg Colchicein in 13.5 ml $CHCl_3$ p.a.
c=0.76 2.0×10^{-2} molar l=0.5(QU)

	Rot.:		
	-272.0;	-346.0.	
Nach 27.9 h :	+203.5;	+241.0	(Maximum)
" 219.0 h:	- 67.4;	- 82.0	(Minimum; Versuchsende)

* Maßeinheit: Gramm/100 ml; bei Rotationsmessungen gebräuchliche Konzentrationsangabe.

Der Eindampfrückstand ergab keine $FeCl_3$-Reaktion. Aus Bzl.-Ee. umkrist. und bei 80°/HV getrocknet: 42 mg (41.3% d.Th.) fbls. Nadeln; Fp. 230-33°(Z.).

Rot. (c=0.475): -191.5; -235.5

UV: 36.2(4.34); Min. 40.3(3.88); 43.8(4.36). IR: Nr. 2388.

$C_{21}H_{23}NO_6$ (385.4)

ber.: C 65.44 H 6.02 N 3.63 OCH_3 24.15
gef.: C 65.13 H 6.09 N 3.83 OCH_3 23.72
gef. Molgew.(Campher): 765

.3) 206.6 mg Colchicein in 25 ml Methanol p.a.
c=0.83 2.2×10^{-2}molar l=1(QU)

Rot.: -287.5; -367.0

Nach 92.8 h : -189.5; -229.5 (Minimum; Versuchsende)

Aus Bzl.-Ee. bzw. Ee. 3mal umkrist. und bei 80°/HV getr.: 135 mg (65.5% d.Th.) fbls. Substanz vom Fp. 224-29°(Z.).

Rot.: -169.5; -203.0

UV: 36.2(4.30); 44.2(3.81). IR: Nr. 2789

$C_{21}H_{23}NO_6$ (385.40)

ber.: C 65.44 H 6.02 N 3.63 OCH_3 24.15
gef.: C 65.13 H 6.00 N 3.76 OCH_3 23.04
gef.Molgew.(Campher): 576

.4) 199.0 mg Colchicein in 25 ml Methanol p.a.
c= 0.76 2.0×10^{-2}molar l=1 (QU)

Rot.: -304.0; -391.5

Nach 153.3 h: + 45.4; + 52.7 (Maximum)
" 156.8 h: + 43.4; +51.9 (Versuchsende)

Aus Bzl.-Ee. krist. 10 mg (5%) fbls. Nadeln vom Fp. 231-36° (Z.).

UV- und IR-Spektrum (Nr.2976): identisch mit E 2.2.2.2 u. .3.

Anspritzen der Mutterlauge mit Pä. ergab 140 mg (70.3%) leicht gelbliche Substanz vom Fp. 146-147.5°.

Rot.: +134.2; +155.0

UV- und IR-Spektrum (Nr. 2994): identisch mit E 2.2.2.1.

$C_{21}H_{23}NO_6 \cdot 1/2\ H_2O$ ("394.41")

ber.: C 63.95 H 6.13 N 3.55 OCH_3 23.65
gef.: C 64.51 H 6.17 N 3.44 OCH_3 23.51
gef. Molgew.(Campher;Z.): 420

Das negativ drehende Photoisomere wird im folgenden als Lumicolchicein A (LC A), das positiv drehende als Lumicolchicein B (LC B) bezeichnet.

Mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie konnte später gezeigt werden, daß das aus den Versuchen E 2.2.2.1 und .4 gewonnene Lumicolchicein B-Hydrat kein reines Produkt darstellte, sondern mit Lumicolchicein A verunreinigt war.

E 2.2.3 Polarimetrische und dünnschichtchromatographische Verfolgung der Photoisomerisierung des Colchiceins

Versuchsanordnung wie unter E 2.2.2. Die Zusammensetzung der belichteten Lösungen wurde in regelmäßigen Zeitabständen dünnschichtchromatographisch (vgl. Anhang A 3.1) analysiert. R_F-Werte s. Tabelle A-1 im Anhang.

.1) 250 mg Colchicein in 25 ml Methanol p.a.(Abb.T 2-4)
c=1.00 2.6×10^{-2}molar l=1(OS)

Rot.: -289.0; -367.5; -1267.0
Nach 82.4 h: + 7.5; + 7.5; + 14.5 (Maximum)
" 145.7 h: -193.5; -234.0; -570.5 (Minimum;Versuchsende)

Zunächst entstand nur LC B. Erst nach 37 h Belichtungszeit ließ sich eine kleine Menge LC A nachweisen. Nach 74h lagen neben Colchicein etwa gleiche Mengen LC A und LC B vor. Nach 105 h war kein Colchicein mehr nachweisbar; die LC A-Menge hatte sich auf Kosten des LC B vergrößert. Nach 135 h enthielt die Lsg. nur noch LC A. Die Aufarbeitung nach 145.7 h ergab 189 mg (76% d.Th.) Lumicolchicein A vom Fp. 237-47°(Z.).

.2) 250 mg Colchicein in 25 ml Methanol p.a.
c=1.00 2.6×10^{-2}molar l=1(OS)

Rot.: -274.5; -349.0; -1203.5
Nach 71.1 h: + 7.0; + 5.0; - 11.0 (Maximum)
" 72.1 h: + 4.0; + 1.0; - 18.0 (Versuchsende).

DSC: Nach 53.7 Belichtungsstunden ließ sich neben dem anfangs ausschließlich gebildeten LC B auch LC A nachweisen. Nach 66 h enthielt die Lsg. außer Colchicein LC A und LC B in etwa gleichen Mengen.

Beim Digerieren des Eindampfrückstands mit Ee. entstanden 57 mg (22.8%) fbls. Kristalle vom Fp. 212-13°(Z.), nach DSC identisch mit LC B. Erneute Krist. aus Ee.: Fp. 205-207° (Z.,Sintern ab ca. 190°). Bei 80°/HV getrocknet:
Rot.: +416.9; +491.1; +1172.0; --; --.
UV: Infl. 28.5-29.0(3.18); 29.6(3.21); Min.31.1(3.18)
Infl. 34-35(4.00); 37.5(4.38); Min.40.4(4.20);44.8(4.45).
IR: Spektrum Nr. 7138.

Die vereinigten Filtrate wurden i.V. zur Trockene gebracht (193 mg) und zur Bestimmung ihrer quant. Zusammensetzung auf eine horizontale Säule* (Kieselgel unter 0.08 mm MERCK; 35 mm Ø; System: Äth.-Ee. p.a. 20+80) gegeben. Laufzeit: 7.0 h. Laufstrecke: 213 mm. Die Säule wurde nach Herstellung eines "Kontaktabzugs"* und Betrachtung unter der Analysenlampe (366 mμ) zerschnitten und die einzelnen Zonen mit Chlf.-Ee.-Äth. 4+4+1 eluiert (Tab. E 2-1). Die Eluate wurden dsc identifiziert und zur Wägung bei 20°/HV bis zur Konstanz getrocknet:

Tab. E 2-1

Fraktion	Zone [mm]**	Gewicht [mg]	Zusammensetzung nach DSC
I	5- 40	21	Colchicein;Zers.-prod.
II	40- 65	18	LC A
III	65- 95	38	LC A
IV	95-115	12	LC A
V	115-140	15	LC A u. LC B (ca. 1:1)
VI	140-165	31	LC B, Spur LC A
VII	165-185	38	LC B
VIII	185-213	29	unbekannte Zers.-prod.
		202mg(105%)	

Daraus ergaben sich die Minimalausbeuten:

Colchicein: weniger als 8.4%
LC A: ca. 30.4%
LC B: ca. 50.0%

* Vgl. Anhang A 3.2
** Vom Start an gerechnet

E 2.2.4 Photoisomerisierung des Colchiceins im präparativen Maßstab unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle

E 2.2.4.1 Darstellung des Lumicolchiceins A bei verschiedenen Konzentrationen

.1) 2.001 g Colchicein in 200 ml Methanol p.a.
c=1.0 2.6×10^{-2} molar

Gläserne Tauchlampenapparatur II*, magn. Rührung, Argon. Lichtquelle: PHILIPS HP 125 W. Kühlwassertemp.: +10°. Zur Messung der Drehung wurden je 25 ml Lösung (1dm-Rohr) entnommen und nach der Messung wieder in die Apparatur gefüllt. Volumen und Konzentration der Reaktionslösung blieben konstant; nach jeder Probenahme wurde mit Ar gespült und ggf. mit Ar-gesättigtem Meth. bis zur 200 ml-Eichmarke aufgefüllt.

Rot.: -285.5; -363.0; -1253.0
Nach 6.9 h : - 73.0; - 93.5; - 336.5
" 18.0 h : -164.0; -198.5; - 490.0 (Versuchsende)
DSC: Nach 6.9 h Colchicein, LC A und LC B in etwa gleichen Mengen; nach 16.1 h nur LC A.

Die Lsg. wurde bei 30-40°/i.V. zur Trockene gebracht und der gelbliche Rstd. mehrfach aus Ee. umkrist.: 721 mg fbls. Kristalle; Fp. 240-45°(Z.). Bei 80°/HV getrocknet:
Rot.: -155.8; -193.2; -517.0; -766.0; -1518.0
UV: 36.2(4.39); Min.40.1(3.88); 44.0(4.43); IR: Nr.7002.
gef.Molgew.(Campher): 540;
gef.Molgew.(DMSO) : 411.

Die vereinigten Filtrate wurden mit Pä. angespritzt und der entstandene gelbliche Nd. mehrfach aus Ee. umkrist.: 868 mg fbls. Nadeln; Fp.244°(Z.); nach DSC identisch mit der ersten Fraktion. Gesamtausbeute: 1.589 g (79.5% d.Th.) (80°/HV getr.).
Nach erneuter Kristallisation aus Ee.:
Rot.: -186.8; -230.6; -608.0; -896.5; -1764.0.

---

* Über Belichtungsapparaturen vgl. A 3.3.2.

$C_{21}H_{23}NO_6$ (385.40)
ber.: C 65.44 H 6.02 N 3.63 OCH_3 24.15
gef.: C 65.27 H 6.03 N 3.66 OCH_3 23.72
gef. Molgew. (Campher): 560
gef. akt. H: 0.61%

.2) 0.250 g Colchicein in 250 ml Methanol p.a.
c=0.1 $\underline{2.6 \times 10^{-3} \text{molar}}$

Apparatur und Verfahrensweise wie bei E 2.2.4.1.1.

Rot.: -280.0; -360.0; -1225.0.
Den Verlauf der Rotationsänderung zeigt Abb. T 2-7.

Die Änderung der qualitativen Zusammensetzung der Lsg. geht aus Tab. E 2-2* hervor.

Tab. E 2-2

Belichtungszeit [h]	R_F-Werte (SiO_2 G; Äth.-Ee. 20+80; $SbCl_3$-Färbg.)				
	Colchicein (gelb)	? (rötlich)	? (rötlich)	LC A (rötlich)	LC B (rötlich)
1.0	0.0	-	-	0.29 w	0.41 s
1.5	-"- w	-	-	-"-	-"-
2.0	-"- w	-	-	-"-	-"-
2.5	-	-	0.20 w	-"- s	-"- w
3.5	-	-	-"- w	-"- s	-"- w
5.0	-	0.12 w	-"- w	-"- s	-"- w
11.0	-	-"- w	-"- w	-"- s	-"- w
18.0	-	-"- w	-"- w	-"- s	-"- w

Die Aufarbeitung lieferte nur Lumicolchicein A. Die Identität der bei R_F 0.12 bzw. 0.20 liegenden Substanzen ist nicht bekannt.

.3) 0.050 g Colchicein in 500 ml Methanol p.a.
c=0.01 $\underline{2.6 \times 10^{-4} \text{molar}}$.

Apparatur und Verfahrensweise wie bei E 2.2.4.1.1; jedoch wurden die zur Rotationsmessung gebrachten Proben (je 25 ml ≙ 2.5 mg) nicht in die Belichtungsapp. zurückgegeben, sondern i.V. eingeengt und dsc untersucht. Die Prüfung

* Zeichenerklärung: w = schwacher Bestandteil, ≤ ca. 5%
s = starker Bestandteil, ≥ ca. 5%.

auf Colchicein wurde unterstützt durch die $FeCl_3$-Reaktion. Der Verlauf der Rotationsänderung geht aus Abb. T 2-8 hervor.

DSC: Die Änderung der qualitativen Zusammensetzung der Lösung zeigt Tab. E 2-3*:

Tab. E 2-3

Belichtungszeit [h]	R_F-Werte (SiO_2 G; Äth.-Ee. 20+80; $SbCl_x$)				
	Colchicein (gelb)	? (grau)	? (graubraun)	LC B (rötl.)	LC A (rotbraun)
0.25	0.00 w	-	-	0.44 s	0.33 w
0.50	-	0-0.04w	-	-"-	-"-
0.75	-	-"- w	0-0.58 w	-"-	-"-
1.00	-	-"- w	-"- w	-"-	-"-
1.25	-	-"-	-"- w	-"- w	-"- s
1.50	-	-"-	-"- w	-"- w	-"- s
1.75	-	-"-	-"-	-	-"-
2.00	-	-"- s	-"-	-	-"- w
2.25	-	-"- s	-"-	-	-"- w
2.50	-	-"- s	-"-	-	-
2.75	-	-"- s	-"-	-	-

Die restliche Lsg. (225 ml) wurde eingedampft und der Rstd. aus Ee.-Pä. umgefällt: 18 mg (80%) gelbliches Pulver, Fp. 104-108°.

Rot.: -66.7; -79.65; --; --; --.

UV**: Infl.35(3.70); 38.7(3.94);Min.40.8(3.88);ca.45.4(4.34).
(Absorptionsverlauf ident.m.qual.Spektrum d. ausbelichteten Lösung)

IR: Nr. 7739. Banden im Bereich 3700-1300cm^{-1}: 3450-3220 breit, 3077w, 2941, 2857w, 2630-2380 breit Infl., 1739 (C=O), 1658(Amid), 1597, 1567-1536, 1497, 1460, 1445 Infl., 1408, 1379, 1353, 1326, 1292.

2.2.4.2 Darstellung des Lumicolchiceins B neben Lumicolchicein A

.1) 3.000 g Colchicein in 300 ml Methanol p.a.
c=1.0 2.6×10^{-2}molar.

Apparatur und Verfahren wie bei E 2.2.4.1.1.

---

*
** Zeichenerklärung s. Anm. auf S.231.
Für Berechnung der log ε-Werte Molgew. 385 angenommen

Rot.: -284.5; -362.0; -1249.5.
Nach 16.0 h : + 8.0; + 7.5; + 23.5. (Versuchsende)

Die ausbelichtete Lsg. enthielt nach DSC und $FeCl_3$-Rk. hauptsächlich LC B neben LC A und wenig Colchicein. Der Eindampfrstd. wurde i.V. getrocknet und in 20 ml $CHCl_3$ auf eine Säule (300x41 mm) von 200 g SiO_2 (neutral, bei 120° aktiviert, mit abs. Bzl. eingeschlämmt) gegeben. Die ablaufenden (ca. 200 Tropfen/min.) Fraktionen (je 100 ml) wurden bei 546 mμ (l=1) polarimetriert. Die eingedampften Fraktionen wurden zur Auswaage 1-2 Tage im HV über $CaCl_2$ getr. Elutionsmittel: $CHCl_3$ DAB 6; abs. Äther; Äthanol, ca. 96%, toluolfrei.

Die chromat. Trennung (Tab. E 2-4) lieferte folgende Rohausbeuten (bez. auf Gesamtauswaage d.Chrom.):
LC B (Fr. 3,4,5,6): 1.497 g (45.0%)
LC A (Fr.11, colchiceinhaltig): 1.265 g (weniger als 38%)
Colchicein (Fr.12, (11)): 0.051 g (mehr als 1.5%).

Die vereinigten LC B-Fraktionen wurden mehrfach aus Ee. umkrist. Nach Trocknung bei 80°/HV verblieben 0.544 g (18.2%) reines LC B: fbls. lange Nadeln, Fp.210-13° (Z., Sintern ab 205°). (Weitere Mengen LC B blieben in den Filtraten und wurden ohne weitere Reinigung beiseite gestellt.)

Rot.: +409.0; +481.8; +1150.0; --; --;
UV- (Nr.4420 a/b) und IR-Spektrum (Nr.7336): identisch mit E 2.2.3.2.

$C_{21}H_{23}NO_6$ (385.40)
ber.: C 65.44 H 6.02 N 3.63 OCH_3 24.15 CH_3CO 10.92
gef.: C 65.19 H 5.99 N 3.54 OCH_3 23.93 CH_3CO 13.81(sauer)
gef. Molgew.(Campher): 411.
gef. akt. H: 0.43%.

Die LC A-Fraktion 11 wurde zur Befreiung von den dunkelgefärbten Verunreinigungen an 40 g Al_2O_3 (stand. n. BROCKMANN,MERCK) chromatographiert (Elution mit $CHCl_3$, $CHCl_3$-Äthanol 9+1 und 2+1, Ausbeute 1141 mg) und die so gewonnene schwach gelbliche Substanz (DSC: Gemisch aus LC A, Colchicein und Spuren LC B) in 200 ml Methanol unter Argon

Tab. E 2-4

Fraktion	Elutionsmittel [ml]	α_{546} Mittelw.	Farbe (Eluat)	Gewicht [mg]	eluierte Substanz nach DSC
1	Chlf.-Äther 1+2: 600 1+1: 400	-0.008	fbls.	17	unpolare schmierige Zers.-produkte
2	3+2: 500			17	
3 4 5 6	Chlf.-Äther 2+1: 3450	+0.135	gelbl.	1497	LC B neben Spuren Zers.-produkten
7	Chlf.-Äther 5+2: 350 3+1: 400			105	wenig LC B
8	4+1: 280 5+1: 300 6+1: 350		gelbl. bis hell-braun	81	neben schmierigen
9	10+1: 330 Chloroform 300 Chlf.-Äthanol	-0.007		35	polaren Zersetzungs-produkten
10	100+2: 306 100+5: 300 10+1: 330			264	
11	Chlf.-Äthanol 1+1: 800	≥ -0.2, z.T. nicht meßbar	dunkel-braun	1265	LC A und Colchicein
12	Chlf.-Äthanol 1+1: 700	-0.030	hell-braun	51 3332mg	Colchicein

5.5 h nachbelichtet. Die Aufarbeitung lieferte ausschließlich Lumicolchicein A (34.3% bz. auf Chrom.auswaage bzw. 38% bez. auf Colchicein).

.2) 3.243 g Colchicein in 325 ml Methanol p.a. wurden wie in Vers. .1) 16.3 h belichtet und das Produkt an 190 g Kieselgel chromatographiert. Zur Elution wurde über $CaCl_2$ getr. $CHCl_3$ DAB 6 verwendet. LC B wurde daher erst mit Chlf.-Äthanol 100+1 von der Säule eluiert (1.555 g = 48.3% bez. auf Gesamtauswaage d.Chrom.). Das LC A-Colchicein-Gemisch wurde mit Chlf.-Äthanol 1+1 eluiert und sofort

im gleichen Solvens über Al_2O_3 filtriert (Auswaage 1.452 g = 45.3%), in Methanol nachbelichtet und wie oben aufgearbeitet.

E 2.3 Photochemische Reaktionen der Lumicolchiceine

E 2.3.1 Photoisomerisierung des Lumicolchiceins B

E 2.3.1.1 Ultraviolettspektroskopische Verfolgung

Versuchsbedingungen wie unter E 2.2.1

2.5×10^{-5}molar unter N_2 in Methanol; die Veränderung des Maximums bei $29.6 \times 10^3 cm^{-1}$ wurde in 5×10^{-4}molarer Lösung verfolgt. (Abb. T 2-10a/b)

Das Spektrum des LC B ging innerhalb von 60 min. Belichtungszeit unter Ausbildung eines isosbestischen Punktes bei $36.5 \times 10^3 cm^{-1}$ über in das Spektrum von LC A:
(29.6(2.20)*); 36.3(4.32); Min.40.2(3.92); 44.3(4.42)

E 2.3.1.2 Darstellung von Lumicolchicein A aus Lumicolchicein B

Versuchsbedingungen wie unter E 2.2.2

39 mg LC B in 11 ml Methanol p.a.
c=0.355 0.92×10^{-2}molar l=0.5 (OS)

Rot.: +282.0; +338.0; +938.0; +1750.0; --.
Nach 11h: -205.5; -251.0; -631.0; - 884.0; --.
Den Verlauf der Rotationsänderung zeigt Abb. T 2-9.

Der Eindampfrückstand schmolz bei 204-24°(Z.) und ergab aus Ee. 36 mg (92.5% d.Th.) fbls. Substanz vom Fp. 229-235°(Z.); Misch-Fp. mit LC A ohne Depression.
DSC, UV- (Nr.4455) und IR-Spektrum (Nr.7434): identisch mit LC A.

E 2.3.1.3 Belichtung von Lumicolchicein B in Gegenwart von Benzophenon unter ultraviolettspektroskopischer Kontrolle

Versuchsbedingungen wie unter E 2.2.1. Meßgerät:

*Kein Maximum

BAUSCH u. LOMB spectronic 505. Lichtquellen: a) HP 125 W, opt. Bank mit Glasoptik; b) wie a), ohne Optik; c)Niederdruckbrenner HANAU NN 15/44 (Emission praktisch ausschließlich bei 254 mμ $\hat{=}39.4 \times 10^3 cm^{-1}$). 10mm-Quarzküvette, sorgfältig mit Ar gespült. Absorption des Benzophenons in Methanol: 30.0(2.2); 39.5(4.3).

Belichtet wurden Gemische von je 2 ml LC B- und Benzophenon-Lösung:

α) 2 ml LC B in Methanol p.a. (2.06×10^{-5} Mol/l) +
2 ml Benzophenon in Methanol p.a. (1.03×10^{-5}Mol/l)

ß) 2 ml LC B in Methanol p.a. (1.00×10^{-5} Mol/l) +
2 ml Benzophenon in Methanol p.a. (1.00×10^{-5}Mol/l)

Die Isomerisierung des LC B zu LC A war unter den obigen Bedingungen (Lichtquellen a,b,c; Lösungen α und ß) auch bei längerer Belichtung (bis 270 min.) nicht zu beobachten. Außer einem geringen Extinktionsabfall trat keine Veränderung des LC B-Spektrums ein.

Bei der Belichtung von LC B-Lösungen ohne Benzophenon-Zusatz mit den Lichtquellen b) oder c) wurde ebenfalls nur Extinktionsverminderung beobachtet. Das Spektrum des LC A entstand unter diesen Bedingungen nicht.

E 2.3.1.4 Versuch einer gemischten Dimerisierung von Lumicolchicein B und ß-Lumicolchicin unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle

Versuchsbedingungen wie unter E 2.2.3
Optische Bank mit Glasoptik. Häufig von Hand umgeschüttelt.
18 mg ß-Lumicolchicin [0.45×10^{-4}Mol]
+ 18 mg Lumicolchicein B[0.46×10^{-4}Mol] in 2.5 ml Methanol p.a.; Argon.
c=1.44 3.6×10^{-2}molar l=0.1 (QU)

Rot.: +198.0; +232.0; +670.0; +1300.0.
Nach 1.0 h:+114.6; +132.0; +431.0; + 920.0.

Nach 3.5 h: + 27.8; + 34.7; +184.5; + 531.0.
" 31.2 h: - 34.7; - 45.1; - 41.7; + 104.2 (Ende*).

DSC: Bereits nach 1.0 h Belichtungszeit war LC A nachweisbar, dessen Konzentration sich erhöhte, bis nach 3.5 h kein LC B mehr nachzuweisen war und die Lösung nur ß-LC und LC A enthielt. Nach mehr als 21 h war wieder eine geringe Menge LC B nachweisbar. Die Belichtung wurde anschließend 11 h auf einer optischen Bank mit Quarzoptik fortgesetzt, wobei sich die Rotation nur innerhalb der Meßgenauigkeit (vgl. A 2.3) und das DSC-Bild nicht mehr änderten.

E 2.3.2 Photochemisches Verhalten des Lumicolchiceins A

E 2.3.2.1 Ultraviolettspektroskopische Beobachtung

Versuchsbedingungen wie unter E 2.2.1. Meßgeräte: BECKMAN DK 2 bzw. BAUSCH u. LOMB spectronic 505 (Vers.3)

.1) 3×10^{-5}molar in Methanol; Glasoptik
Das Spektrum des LC A:
(29.6(≤2.7)); 36.3(4.32); 44.0(4.34)
veränderte sich bei 75minütiger Belichtung nicht. Nach 16.5h:
(29.6(3.0)); 36.5(4.19); ca.44.8(4.29) breit.

.2) wie .1); Quarzoptik
(29.6(≤2.5)); 36.2(4.37); 43.8(4.38)
Nach 15 min.:
(29.6(3.3)); 36.5(4.24); 44.3(4.31)

Weitere Belichtung bis zu 18 h brachte nur stärkere Verflachung des Spektrums und Extinktionsverminderung in den Maxima, jedoch keine weitere Bandenverschiebung.

.3) 3.1×10^{-5}molar in Methanol; Niederdruck-Hg-Brenner HANAU NN 15/44 (254 mμ); Abstand: 8 cm.
(29.6(--)); 36.0(4.32); 43.7(4.36)
Nach 150 min.: (29.6(3.1)); 36.4(4.16); 44.6(4.28)
Verlängerte Belichtung ergab nur Verflachung des Spektrums ohne weitere Bandenverschiebung.

---

* UV: Schulter 28-30(2.9); 36.6(4.1); 44.4(4.3)

E 2.3.2.2 Belichtung von Lumicolchicein A unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle

Versuchsbedingungen wie unter E 2.2.3
53 mg LC A in 12 ml Methanol p.a.; opt. Bank mit Quarzoptik
c=0.44 1.1×10^{-2} molar l=0.5(QU)
Rot.: -200.0; -245.0
Nach 46.0 h: - 72.2; - 95.4
" 101-214 h: ca. -52.0; - 70.0.

Im DSC zeigte sich zunächst nur LC A, erst nach 46 h eine Spur LC B. Andere Produkte entstanden nicht. Nach mehr als 100 h war wegen der eingetretenen Zersetzung kein diskreter Fleck im DSC zu identifizieren.

E 2.3.3 Photochemisches Verhalten der Lumicolchiceine und des Colchiceins im adsorbierten Zustand

Auf die Startlinie kieselgel G-beschichteter DSC-Platten* setzte ich Flecken (ca. 3 mm Ø) von Lösungen (ca. 0.1-1% in Chlf. p.a.) des Colchicins, Colchiceins, der Lumicolchicine und Lumicolchiceine. Der Abstand der Startpunkte wurde doppelt so groß gewählt wie gewöhnlich, d.h. etwa 10-12 mm. Die Platten wurden im kalten Luftstrom vom Chlf. befreit und vorsichtshalber noch 30 min. bei Zimmertemperatur im Dunkeln liegen gelassen, dann auf der optischen Bank eingespannt und belichtet. Ein Kaltluftgebläse sorgte dafür, daß ihre Temperatur nicht über ca. 25° stieg. Anschließend wurde neben jedem (belichteten) Startfleck eine Probe frischer, unbelichteter Lösung der betr. Substanz aufgetragen, so daß nach dem Entwickeln und Anfärben der Platte unmittelbar zwischen Ausgangs- und Belichtungsprodukt verglichen werden konnte.

.1) Lichtquelle: PHILIPS HP 125 W hinter Wärmefilter (vgl. A 3.3.1) SCHOTT KG 1. Abstand zur Platte: 135 mm.

* Wegen des durch den langen Aufenthalt an der feuchten Zimmerluft auftretenden Aktivitätsverlustes wurden die Platten vorher zusätzlich 10 min. bei 130° aktiviert.

Entwicklung: Äth.-Ee.p.a. 20+80, 29 min. bei 25°; $SbCl_3$.

Nach 1stündiger Belichtung waren Colchicin (R_F 0.22) und α-LC (R_F 0.44) zu etwa 50% in ß-LC (R_F 0.65) übergegangen. Colchicein (R_F 0.04), LC A (R_F 0.51) und ß-LC blieben unverändert. γ-LC (R_F 0.51) und Demecolcin (R_F 0.16) hatten in kleiner Menge polare Produkte (R_F 0.0, bräunlich) gebildet. LC B (R_F 0.64) war zum Teil in ein unbekanntes Produkt (R_F 0.0-0.04, rotbraun) übergegangen.

.2) Lichtquelle: wie E 2.3.3.1, aber ohne Wärmefilter. Belichtungszeit: 60 min.

Ergebnis: wie .1), jedoch hatten auch ß-LC und LC A kleine Mengen polarer Produkte (R_F 0.0, braun) gebildet. Das LC B-Produkt erschien hier als: R_F 0.0-0.02, braun, und 0.04-0.08, grau.

.3) Lichtquelle: Niederdruckbrenner HANAU NN 15/44; Abstand: 100 mm. Belichtungszeit: 60 min.

Ergebnis: Bis auf α-LC (Bildung von wenig ß-LC) und LC B (wenig polares Produkt wie bei .1) blieben alle Substanzen unverändert.

E 2.4 Thermisches Verhalten der Lumicolchiceine

E 2.4.1 Thermisches Verhalten des Lumicolchiceins B

s. T 2.4.1

E 2.4.2 Thermisches Verhalten des Lumicolchiceins A

.1) 70 mg LC A in 7 ml Xylol wurden 5 h unter Ar am Rückfluß zum Sieden erhitzt.

Filtriert und mit Pä. angespritzt: 64 mg Nadeln vom Fp. 236-40°(Z.). Aus dem Filtrat fielen weitere 3 mg nach Fp. identischer Substanz. Gesamtausbeute: 96% d.Einw.
Rot.: -164.5; -204.5
UV- (Nr.2680) und IR-Spektrum (Nr.3490): identisch mit LC A.

$C_{21}H_{23}NO_6$ (385.40)
ber.: C 65.44 H 6.02 N 3.63 OCH_3 24.15 CH_3CO 11.17
gef.: C 65.72 H 5.84 N 3.97 OCH_3 22.90 CH_3CO 1.45 (alkal. vers.)
65.41 5.98 9.20 (sauer)
gef. Molgew.(Campher): 662

.2) Kleine Proben LC A (je ca. 2-4 mg) wurden in verschlossenen Glührörchen unter Ar im Salzbad verschieden lange (5 sec. bis 15 min.) verschieden hoch erhitzt und im System SiO_2 G; Äth.-Ee. 20+80 dsc analysiert.

Das Ergebnis dieser Versuche gibt die Tabelle T 2-1 wieder. Außer denen von LC A und LC B traten im DSC keine scharfen Flecken auf.

.3) 105 mg LC A wurden unter Ar in einem leicht evakuierten Kölbchen 2.5 min. im Salzbad auf 250° erhitzt.

Die Auftrennung des braunen Pyrolysats auf einer horizontalen Cellophanschlauch-Säule (100 g Kieselgel unter 0.08 mm MERCK; 24 mm Ø; Fließmittel Äth.-Ee. p.a. 20+80; Laufzeit: 8.5 h; Laufstrecke: 225 mm) und Identifizierung der Zonen mittels DSC ergab: 24 mg LC A (22.9% d.Einw.), 19 mg LC B (18.1%) und 51 mg braunes Zersetzungsprodukt (48.6%). Zur Wägung wurden die Eluate bis zur Gewichtskonstanz bei 20° im HV getrocknet.

.4) 94 mg LC A wurden im Mikrosublimator (Sublimationsweg ca. 8 mm; Kühlfinger mit festem CO_2 beschickt) 3 h auf 230-265° (Salzbad) erhitzt. $p = 5 \times 10^{-2}$ Torr.

DSC des gelblichen Sublimats (30.0 mg, 31.9% d.Einw.): LC B. Im schwarzen Sublimationsrückstand ließ sich keine Substanz nachweisen. Das Sublimat wurde aus Ee. umkrist.:
Fp. 199-215°(Z.); keine Depression mit LC B.
Rot.: +365.1; +427.7; +1035.0; --; --.
IR (Nr.7219): LC B.

E 2.5 Weitere Umsetzungen der Lumicolchiceine

E 2.5.1 Konstitutionsbeweis für das Lumicolchicein B

E 2.5.1.1 Katalytische Hydrierung des Lumicolchiceins B zum Tetrahydro-lumicolchicein B

31.0 mg LC B in 3 ml Essigester p.a.; Raney-Ni; Mikrohydrierapp. (vgl. A 3.4) mit magn. Rührung; vollthermostasiert; 20.5°C; 752.5 Torr.

H_2-Aufnahme: 1.96 ml ≙ 1.00 Mol/Mol LC B in 5.3 min.
3.86 ml ≙ 1.97 Mol/Mol LC B in 1485 min.

Nach mehrfacher Filtration i.V. zur Trockene gebracht und aus Ee.-Pä. umkrist.: Fp. 86-88° (unscharfes Zerfliessen). Nach 4 Wochen i.V. über $CaCl_2$: Fp. 83-99°.
Rot.: -16.32; -27.20; -127.3; --; --.
UV: 36.5(4.28); 44.6(4.36); Min.40.5(3.85). IR: Nr. 7625.

E 2.5.1.2 Reduktion von Lumicolchicein B zum Tetrahydro-lumicolchicein B

380 mg LC B [0.99 mMol] in 20 ml Äthanol p.a. wurden mit einer Lösung von 150 mg $NaBH_4$ [2.85 mMol] in 5 ml H_2O vermischt und 1 h stehen gelassen.

Danach war die Reaktion laut DSC vollständig. Nach 4 h wurde mit verd. HCl auf p_H 6 gebracht und bei 40° i.V. eingedampft. Der Rstd. wurde mit siedendem Bzl. abs. digeriert (3mal 70 ml), die Lsg. filtriert, mit dem 3fachen Volumen Pä. versetzt und gekühlt. Die ausgefallenen fbls. Flocken wurden 2mal aus Ee.-Pä. umgefällt: 203 mg (53% d.Th.) Substanz vom Fp. 123-30° (unscharfes Sintern und Zerfließen, fbls. zähe Schmelze). Weitere Mengen weniger reiner Substanz verblieben in den Filtraten.
Misch-Fp. mit Tetrahydro-LC B (kat.) (E 25.1.1): 130-40°.
Misch-Fp. mit "Glykol aus ß-LC" (E 14.1.7): 134-40°.
Rot.: -70.8; -87.1; -245.5; -351.7; --.
UV: 36.5(4.25); 44.4(4.30); Min. 40.5(3.78).
IR (Nr.7710): identisch mit E 14.1.7 und E 25.1.1

DSC: Die Substanz ist in den Systemen Äth.-Ee. p.a. 20+80, "20+80 gebraucht" und 10+90 auf SiO_2 G-Platten verschiedener Chargen nach R_F, Färbung mit $SbCl_3$ und Mischchromatogrammen identisch sowohl mit Tetrahydro-LC B(kat.) wie mit dem durch Reduktion von Desmethyldihydro-ß-LC erhaltenen "Glykol aus ß-LC" (vgl. Tab. E 2-5).

Tab. E 2-5

Dünnschichtchromatographische Daten. Adsorbens: SiO_2 G

Substanz	Äth.-Ee.20+80		Äth.-Ee.10+90	
	R_F	$R_ß$	R_F	$R_ß$
Colchicin	0.16	0.27	0.07	0.14
α-Lumicolchicin	0.30	0.50	0.15	0.31
ß- "	0.60	1.00	0.49	1.00
γ- "	0.45	0.75	0.32	0.65
Colchicein	0.00	0.00	0.00	0.00
Lumicolchicein A	0.37	0.62	0.20	0.41
" B	0.47	0.78	0.37	0.76
Dihydro-ß-LC	0.64	1.07	0.58	1.18
Tetrahydro-ß-LC	--	--	0.43	0.88
Desmethyldihydro-ß-LC	0.56	0.93	0.45	0.92
Glykol aus ß-LC	0.44	0.73	0.32	0.65
Tetrahydro-LC B(katalyt.)	0.44	0.73	0.32	0.65
" (reduktiv)	0.44	0.73	0.32	0.65

Ebenso wie das "Glykol aus ß-LC" ergaben auch Tetrahydro-LC B(kat.) und Tetrahydro-LC B(red.) eine positive Reaktion nach FEIGL [5] auf 1.2-Glykole: weißer Niederschlag beim Lösen in einer wäßrigen Lösung von KJO_4-$AgNO_3$-HNO_3-Äth.

21.5 mg Tetrahydro-LC B (reduktiv hergestellt) in 3.0 ml Ee. nahmen in Gegenwart von Raney-Ni bei 21.6°, 761 Torr in 4 h keinen Wasserstoff auf.

E 2.5.1.3 Perjodat-Oxydation des Tetrahydro-lumicolchiceins B zum bis-Aldehyd

.1) 118 mg Tetrahydro-LC B(red.) [0.30 mMol] in 5 ml Methanol p.a. wurden mit der Lsg. von 200 mg $NaJO_4$ [0.94 mMol] in 15 ml H_2O versetzt und bei Zimmertemp. stehen gelassen.

Nach 1.5 h war die Reaktion laut DSC vollständig. Nach 4 h wurde die Lsg. mit 20 ml Wasser verdünnt und mehrfach mit Chlf. extrahiert. Der honigfarbene sirupöse Extraktrückstand kristallisierte beim Digerieren mit kaltem Bzl.-Pä. Nach dem Trocknen bei 20°/HV verblieben 97 mg (81% d.Th.) leicht gelbliche Substanz vom Fp. 85-91° (langsames Zerfliessen, viskose zitronengelbe Schmelze).

Rot.: -54.70; -68.28; -188.3; --; --.
UV: 36.8(4.24); 44.3(4.26); Min. 40.6(3.75)
IR (Nr.7780): identisch mit dem bis-Aldehyd aus ß-Lumicolchicin (E 14.18.1)
DSC: Das Produkt ist nach R_F, Mischchromatogramm und $SbCl_3$-Färbung (zunächst violett, dann grauviolett) identisch mit frisch aus "Glykol aus ß-LC" (Desmethyltetrahydro-ß-LC) hergestelltem Aldehyd (vgl. Tab. E 2-6).

bis-2.4-Dinitrophenylhydrazon

.2) 70 mg bis-Aldehyd wurden mit einer frischen Lsg. von 2.4-Dinitrophenylhydrazin in Methanol-$HCl_{conc.}$ vermischt.

Nach 2 h wurden die ausgefallenen orangefarbenen Kristalle abgesaugt, mit kaltem Meth. gewaschen und getrocknet: 87 mg vom Fp. 146-147.5°. Weitere Mengen verblieben im Filtrat. Aus Eg. umkristallisiert: Fp. 154-57°; Misch-Fp. mit dem gleichen Derivat des Aldehyds aus ß-Lumicolchicin (E 14.18.2): 153-57°.
Rot.: + 172.0; +222.0; --; --; --.
UV (Äth.,qualitativ, gesätt.Lsg.): 28.6; 37.2; 44.3
IR (Nr.7816): identisch mit dem Derivat des Aldehyds aus ß-LC.

E 2.5.1.4 Dioxim aus Lumicolchicein B

66 mg LC B [0.17 mMol] in 4 ml Methanol p.a.; 80 mg $NH_2OH \cdot HCl$ [1.15 mMol]; 90 mg Natriumacetat, wasserfrei; 3 Tropfen Wasser. Die Mischung wurde 2 h am Rückfluß gekocht.

Tab. E 2-6

Dünnschichtchromatographische Daten, Adsorbens: SiO_2 G, Fließmittel: Äth.-Ee.20+80

Substanz	R_F	R_β
Colchicin	0.15	0.27
α-Lumicolchicin	0.31	0.56
ß- "	0.55	1.00
γ- "	0.40	0.73
Tetrahydro-LC B	0.42	0.76
Aldehyd aus Tetrahydro-LC B	0.54	0.98
Aldehyd aus "Glykol aus ß-LC", frisch	0.54	0.98
Aldehyd aus "Glykol aus ß-LC",1 Jahr alt	0.16, 0.27, 0.45, 0.53, 0.56, 0.62, 0.71, 0.81,	0.29, 0.49, 0.82, 0.96, 1.02, 1.13, 1.29, 1.47

Nach dem Abziehen des Alkohols i.V., wurde der Rstd. mit Wasser gewaschen und getrocknet: 36 mg rechteckige Kristalle vom Fp. 186-88°. Misch-Fp. mit dem Dioxim aus ß-Lumicolchicin (E 14.1.1.1): 177-82°. (Vgl. Tab. T 2-2).

UV: 37.2(4.37); 44.2(4.50); Min.40.3(4.21)

IR (Nr.3443): identisch mit Dioxim aus ß-LC

$C_{21}H_{25}N_3O_6 \cdot 1/2\ H_2O$ ("424.44")

ber.: C 59.42 H 6.18 N 9.90
gef.: C 59.22 H 6.30 N 10.15
gef. Molgew.(Campher): 421

DSC: Identisch mit dem Dioxim aus ß-LC (vgl. Tab. E 2-7)

Tab. E 2-7

Dünnschichtchromatographische Daten

Substanz	SiO_2 G;Äth.-Ee.20+80		Al_2O_3 G;Äth.-Ee.5+95	
	R_F	R_β	R_F	R_β
Dioxim aus LC B	0.50	0.83	0.03	0.04
Dioxim aus ß-LC	0.50	0.83	0.03	0.04
Monoxim aus ß-LC	0.53	0.88	0.28	0.40

E 2.5.1.5 Methylierung von Lumicolchicein B

23 mg LC B wurden knapp in Chlf. p.a. gelöst und mit einem Überschuß CH_2N_2* in Äther versetzt.

Schwache Gasentwicklung. Die Lsg. wurde über Nacht auf festem CO_2 stehen gelassen, eingedampft, der Rstd. 2mal aus Ee.-Pä. umgefällt und mit Chlf.-Ä. 3+2 von einer Al_2O_3-Säule (20 g, MERCK stand. n.BROCKMANN) eluiert: 19 mg fbls. amorphe Substanz vom Fp. 110-120°.
UV (Nr.4475): identisch mit ß-LC.
IR (Nr.7472): verunreinigtes ß-LC.
DSC: In verschiedenen Systemen identisch mit ß-LC.

Die Substanz wurde zur Entfernung evtl. vorhandener Polymethylenverunreinigungen mit heißem Pä. gewaschen und aus Ee. kristallisiert: fbls. Rhomben vom Fp. 209-12°; Misch-Fp. mit ß-LC (Fp. 209-11°): 206-209°. (Z.Vgl. Misch-Fp. von LC B und ß-LC: ca. 170-190°).

E 2.5.2 Zur Konstitution des Lumicolchiceins A

E 2.5.2.1 Versuche zur katalytischen Hydrierung des Lumicolchiceins A

LC A nahm unter den Bedingungen der katalytischen Mikrohydrierung bei Normaldruck und Zimmertemp. auch bei längerer Versuchsdauer keinen Wasserstoff auf. Aufarbeitung der Lösungen oder dsc Analyse zeigten, daß es dabei unverändert blieb.

Versuchsbedingungen:

1) 10.5 mg LC A; 10 mg PtO_2; 5 ml Eisessig p.a.; 20 h.
2) 10.6 mg LC A; 9 mg PtO_2; 5 ml Äthylacetat p.a.; 19 h.
3) 16.3 mg LC A; Raney-Ni; 3 ml Äthylacetat p.a.; 3 h
4) Wdhlg. von 1) mit Reagenzien anderer Herkunft: 15.0 mg LC A; 9 mg PtO_2; 3 ml Eisessig p.a.; 66 min.

---

* Das Diazomethan wurde hergestellt [6] durch Zersetzung einer ätherischen Lösung von N-Methyl-N-nitroso-p-toluolsulfonamid MERCK in wäßrig-äthanolischer KOH und anschließende Destillation (Badtemp. bis 65°) unter Ätherzusatz. Die destillierte, ätherische Lösung des Diazomethans enthielt etwas Äthanol.

E 2.5.2.2 Reduktion von Lumicolchicein A. Perjodatoxydation und Acetylierung des Reduktionsproduktes. (Orientierende Versuche)

.1) 50 mg LC A [0.13 mMol] in 5 ml Äthanol p.a. wurden mit der Lsg. von 25 mg $NaBH_4$ [0.48 mMol] in 2 ml H_2O versetzt.

Nach 24 h mit conc. NaH_2PO_4-Lsg. auf p_H 6 gebracht und mehrfach mit Chlf. extrahiert. Der über Na_2SO_4 getrocknete Extrakt ergab beim Eindampfen i.V. einen fbls., krist. Rstd. (36 mg). Fp. oberhalb 300° unter Zersetzung. In kaltem Wasser unlöslich, in heißem wenig löslich mit neutraler Reaktion.
UV (gesätt. Lsg. in Meth.): 36.1; 43.9; Min. 40.2
IR: Nr. 7019,7246,8496; keine C=O-Absorption außer Amidbande.
DSC: s.Tab. E 2-8

Tab. E 2-8
Dünnschichtchromatographische Daten (SiO_2 G; Äth.-Ee.20+80)

Substanz	R_F	R_β
ß-Lumicolchicin	0.66	1.00
Lumicolchicein B	0.55	0.83
Lumicolchicein A	0.48	0.73
E 2.5.2.2.1	0.0-0.10	0.0-0.15
E 2.5.2.2.2	mit $SbCl_3$	nicht färbbar
E 2.5.2.2.3a	0.20(Spur),0.48	0.30(Spur),0.73
E 2.5.2.2.3b	0.0-0.30,0.38,0.50	0.0-0.46,0.58,0.76
E 2.5.2.2.4	0.0-0.10(Spur),0.31	0.0-0.15(Spur),0.47

.2) Eine Spatelspitze des Reduktionsproduktes E 25221 wurde in 4 ml Meth. p.a. gelöst und mit der Lsg. etwa der doppelten Menge $NaJO_4$ in 5 ml H_2O versetzt.

Nach 46 h wurde bis zur Auflösung der ausgefallenen Kristalle mit Wasser verdünnt und mit Chlf. extrahiert. Eindampfrstd.: Fp. 149-55°.
UV (qualitativ): 36.7; Min. 39.8; danach Endabsorption.
IR: Nr. 7282; C=O-Absorption bei 1739 cm^{-1}.
DSC: s.Tab. E 2-8.

.3) Je eine Probe LC A (a) und LC A-Reduktionsprodukt (b) wurden knapp in heißem Äthanol gelöst, mit dem gleichen Volumen siedender 2n HCl versetzt, kurz aufgekocht und 15 min. stehen gelassen.

Nach dem Neutralisieren mit 2n Sodalösung wurde mit Chlf. extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. DSC des Rstds.: s.Tab. E 2-8.

.4) Eine Probe LC A-Reduktionsprodukt wurde in 5 ml abs. Pyridin gelöst und mit 3 ml Ac_2O p.a. vermischt.

Nach 24 h wurde unter Methanolzusatz zur Trockene gebracht und mit Wasser digeriert. Aus Methanol-Wasser: fbls. Substanz vom Fp. 222-29°.
IR: Nr.8692; Acetatbanden bei 1748 und 1242 cm^{-1}.
DSC: s. Tab. E 2-8.

E 2.5.2.3 Oxim aus Lumicolchicein A

103 mg LC A [0.27 mMol] in 5 ml Methanol p.a.; 151 mg $NH_2OH \cdot HCl$ [2.17 mMol]; 144 mg Natriumacetat, wasserfrei.

Die Mischung wurde unter Feuchtigkeitsausschluß 2.5 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Digerieren des Eindampfrückstands mit kaltem Wasser ergab 52 mg methanol-lösliche Substanz. Fp. (Verkohlung) oberhalb 300°. Nach mehrfachem Umfällen aus Meth.-Wasser resultierte ein leicht gelbliches, wasserunlösl. Pulver; Fp. wie oben.
UV: 36.8(4.21); 44.2(4.26); Min.40.4(3.9). (log ε bez. auf Molgew. 400.4)

IR: Nr. 8514

$C_{21}H_{24}N_2O_6 \cdot 1/2\ H_2O$ ("409.4") (Lumicolchicein-Monoxim)
ber.: C 61.13 H 6.15 N 6.84 OCH_3 22.70
gef.: C 61.43 H 6.12 N 7.46 OCH_3 20.85
gef. Molgew.(Campher): wegen Zersetzung nicht meßbar.

(Die Reaktion mit $NH_2OH \cdot HCl$ in Äthanol-Pyridin statt Na-Acetat ergab ein nach UV- und IR-Spektrum mit dem obigen identisches, aber braunes, schmieriges Produkt.)

E 2.5.2.4 Methylierung von Lumicolchicein A

.1) Zu einer Lsg. von 100 mg LC A in 10 ml Äther abs. + 1 ml Methanol p.a. wurde während 60 min. im N_2-Strom frisch hergestelltes CH_2N_2 (vgl. Fußnote S. 245) destilliert.

Gasentwicklung wurde nicht beobachtet. Der glasige gelbe Eindampfrstd. (Fp. unscharf 160-180°) wurde mehrfach aus Meth.-Ä. und Ee.-Pä. umgefällt, ohne daß Kristallisation erreicht werden konnte.
UV: 36.2(4.24); 44.3(4.32); IR: Nr. 3469
DSC: Die Substanz enthält α-Lumicolchicin:
Al_2O_3 G, Chlf.-Ee.2+1: R_F 0.10, Rß 0.18
Al_2O_3 G, Äth.-Ee. 5+95: R_F 0.41, Rß 0.57

Die Lumicolchiceine bleiben in diesen Systemen im Startpunkt zurück.

.2) Die Lsg. von 25 mg LC A in 5 ml CH_2Cl_2 wurde mit 1 Tropfen BF_3-Ätherat (48% BF_3) und dann mit ätherischer CH_2N_2-Lsg. vermischt.

Heftige Gasentwicklung und Entfärbung. Nach 2 h wurde mit 2n Sodalösung entsäuert und die organische Phase eingedampft.
DSC des Rstds.: Neben LC A mehrere unbekannte unpolare Substanzen; kein Lumicolchicin.

.3) Versuchsbedingungen wie unter .2), aber ohne Zusatz von BF_3-Ätherat.

DSC: Außer den auch bei .2) erhaltenen Produkten und LC A wurde auch α-Lumicolchicin nachgewiesen.

E 2.5.2.5 Isomerisierung von LC A in LC B mit Natriummethylat

200 mg LC A wurden in 20 ml $NaOCH_3$-Lösung (2.5%ige Lsg. von Natrium in Methanol p.a.) gelöst und unter Lichtausschluß 40 min. auf 90° erhitzt.

Die Lsg. wurde mit 2n Essigsäure neutralisiert und 4mal mit je 100 ml Chlf. extrahiert. Der gelbe Extrakt wurde neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und mit 2 Tee-

löffeln "Kieselgel unter 0.08 mm MERCK" durchgeschüttelt. Filtration und Auswaschen des Rstds. mit Chlf.-Äth. 95+5 ergab insgesamt 98 mg (49% d.Th.) Substanz vom Fp. 195-205° (Z.); Misch-Fp. mit LC B: 199-206°(Z.).
DSC(SiO_2 G,Äth.-Ee. 20+80): Mit etwas polarem Produkt (R_F 0.0) verunreinigtes LC B (R_β 0.85); LC A nicht nachweisbar.
Rot.: +309.0; +369.8; +849.5; --; --.
UV- (Nr.5550) und IR-Spektrum (Nr.9899): identisch mit LC B.
In Gegenwart von Dimethylsulfat lieferte die Reaktion ein Gemisch von LC B und ß-Lumicolchicin (DSC).

E 2.5.2.6 Perjodat-Titration von Lumicolchicein A

Die Lsg. von 201.87 mg LC A [0.524 mMol bez. auf Monomeres; 2.1×10^{-3}molar] in 200 ml Methanol p.a.-Wasser 4+1 wurde mit 25 ml [entspr. einem 3.6fachen molaren Überschuß an Perjodat] einer Lsg. von 4.0000 g $NaJO_4$ MERCK in 250 ml des gleichen Lösungsmittels vermischt und auf 250 ml aufgefüllt. Analog wurde eine Blindlösung ohne LC A hergestellt.

Je 25 ml der vor Licht geschützten (Perjodat ist lichtempfindlich) Lösungen wurden mit Wasser etwa 5fach verdünnt, mit etwa 2 g festem $NaHCO_3$ p.a., 25 ml 0.1n Arsenit-Lösung und 1 ml 20%iger KJ-Lösung versetzt und nach 10 min. mit 0.1n Jod-Lösung gegen Stärke-Indikator zurücktitriert [7].
1 ml 0.1n Arsenit-Lösung ≙ 10.69 mg $NaJO_4$.

Nach 10 min. Reaktionszeit: 25 ml Lösung verbrauchten 3.70 (Blindwert; ber.: 3.75) minus 2.50 = 1.20 ml Arsenit-Lösung ≙ 128 mg [0.60 mMol] $NaJO_4$;Perjodatverbrauch : 1.14 Mol/Mol LC A (monomer). Wdhlg. ebenso.

Nach 8 h: 1.10 Mol Perjodat/Mol LC A
Nach 127 h: 1.24 Mol Perjodat/Mol LC A.

E 2.6 Literaturverzeichnis zum Kapitel E 2

[1] S.ZEISEL Über das Colchicin
Mh.Chem. 7,557(1886)

[2] H.R.V.ARNSTEIN,D.S.TARBELL,G.P.SCOTT,H.T.HUANG
Studies in the Structure of Colchicine. The Structure of Ring C.
J.Amer.che m.Soc.71,2448(1949)

[3] G.A.NICHOLLS,D.S.TARBELL Colchicine and Related Compounds
J.Amer.chem.Soc. 75,1104(1953)

[4] J.W.COOK,J.D.LOUDON in R.H.F.MANSKE,H.L.HOLMES
The Alkaloids, Vol.II, S.270.
Academic Press, New York 1952

[5] F.FEIGL Tüpfelanalyse
Bd.2, S.129
Akad.Verlagsgesellschaft,Frankfurt/M. 1960

[6] Th.J.deBOER,H.J.BACKER A New Method for the Preparation of Diazomethan.
Recueil Trav.chim.Pays-Bas 73,229 (1954)

[7] E.L.JACKSON Periodic Acid Oxidation.
Organic Reactions, Vol.II, S.341
Wiley, New York 1944.

E 3 1-Isocolchicin

E 3.0 Darstellung von 1-Isocolchicin [1,2]

2.20 g Colchicein [0.006 Mol] in 100 ml Chlf. p.a. wurden mit einer ätherischen Lsg. von Diazomethan [etwa 0.03 Mol; hergestellt aus 10 g N-Methyl-N-nitroso-p-toluolsulfonamid, destilliert] vermischt. Gasentwicklung.

Nach 3 h wurde i.V. eingeengt und im HV getrocknet. Der Rstd. ergab keine $FeCl_3$-Reaktion (auf Colchicein). Er wurde in 130 ml Chlf.-Ä. 1+2 gelöst und auf eine Säule von 80 g Al_2O_3 I (alkalifrei, 3x18 cm) gegeben. Elution mit Ä-Chlf. 1+7 ergab Colchicin (1277 mg, 56% d.Th.), mit Chlf., Chlf.-Meth. 200+1 und 100+1 Isocolchicin (969 mg, 42%). Wiederholtes Umkristallisieren aus Ee.-Ä. und Ee. lieferte 250 mg (10.9%) Isocolchicin vom Fp. 214-19°. Durch Krist. aus Ee. wurden hieraus schließlich 57 mg reines Isocolchicin vom Fp. 220-22° gewonnen. Bei 80°/HV getr.: R_F-Wert s. Tab. A-1.

Rot.: -333.3; -418.4; -1383.0; --; --. $[\alpha]_D$ ber. -309.5°.
UV: 29.2(4.29); 41.1(4.52); IR: Nr.2491, 2501, 6903.
Lit.: Fp. 225-26°; $[\alpha]_D^{12}$ -306.7°(c=1.06,Chlf.) [1]
Fp. 222-23°; $[\alpha]_D^{25}$ -297.6°(c=1 ,Chlf.) [2]

Mutarotation (c=1.105 in Chlf.p.a.) s. Abb. T 3-1.

Belichtung unter spektroskopischer Kontrolle s. Abb. T 3-2.

Belichtung unter polarimetrischer u. dsc Kontrolle s.Tab. T 3-1 u.Abb.T 3-3

E 3.1 Literaturverzeichnis zu E 3

[1] M.SORKIN — iso-Colchicin Helv.chim.Acta 29,246(1946)

[2] R.M.HOROWITZ,G.E.ULLYOT — Colchicin. Some Reactions of Ring C. J.Amer.chem.Soc. 74,587(1952)

E 4 1-Demecolcin und 1-Demecolcinacetat

E 4.1 Photoisomerisierung des Demecolcins

E 4.1.1 Unter ultraviolettspektroskopischer Kontrolle

Eine sauerstofffreie Lösung des Demecolcins* wurde in einer 10 mm-Quarzküvette auf der optischen Bank mit Glasoptik (durchlässig ≤ ca. $33x10^3 cm^{-1}$; vgl. A 3.3.1) mit dem Hg-Brenner PHILIPS HP 125 W belichtet. Die sich dabei verändernde Lichtabsorption der Probe wurde in kurzen Zeitabständen im Spektralphotometer (vgl. A 2.2) gemessen. Versuchsbedingungen wie bei E 1.1, E 2.2.1, T 3.1.

$2.5x10^{-5}$molar in Methanol unter N_2 (Abb. T 4-1)

Das Spektrum des Demecolcins:

28.6(4.25); 41.0(4.49); Min.35(3.7)

ging innerhalb von 6.5 min. Belichtungszeit über isosbestische Punkte bei 33.1 und $38.8x10^3 cm^{-1}$ über in:

30.0(3.34); Infl. 34(3.96); 37.6(4.28); ca. 44.2(4.21); Min.40.5(4.08).

Bei weiterer Belichtung (75 min.) veränderte sich dieses Spektrum nicht mehr.

E 4.1.2 Unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle. Darstellung von Lumidemecolcin

Gläserne Tauchlampenapparatur II (vgl. A 3.3.2); magnetische Rührung; Argon. Lichtquelle: PHILIPS HP 125 W. Kühlwassertemp.: 8-10°C. Zur Rotationsmessung wurden je 25 ml Lösung (1 dm-Küvette) entnommen und nach der Messung wieder in die mit einer Volumenmarke versehene Apparatur zurückgegeben. In kurzen Zeitabständen wurde die Zusammen-

---

* Herkunft: Prof.ŠANTAVÝ. Fp. 181-83°. IR-Spektrum Nr.7924. Rot.: -133.3; -175.5; -688.9; --; --. $[\alpha]_{589}$ ber.: -122.3° (vgl. A 2.3 zur Berechnung)

setzung der Lösung dünnschichtchromatographisch analysiert (vgl. Tab. E 4-1).

.1) 200.0 mg Demecolcin in 200 ml Methanol p.a.
c=0.1 2.7×10^{-3} molar
Rot.: -155.0; -210.0; -855.0
Nach 30 min.: +250.0; +285.0; +670.0
" 45 " : 340.0; 400.0; 990.0
" 60 " : 355.0; 420.0; 1050.0
" 75 " : 355.0; 420.0; 1055.0 (Ende der Belichtung)

Die Lsg. enthielt nach $FeCl_3$-Rk. und DSC kein Demecolcin mehr. Der Eindampfrückstand wurde aus Bzl.-Pä. zweimal umgefällt: 156 mg (78% d.Th.) gelbliches Pulver, Fp. 160-65°. Weitere nach DSC identische Substanz verblieb in den Filtraten. Bei 80°/HV getrocknet: 0.16% Gewichtsverlust.
Rot.: +303.0; +361.5; --; --; --. $[\alpha]_{589}$ber.: +285.7°
UV: Infl.28.5-29.0(3.26); 29.9(3.30); Infl.34(4.01); 37.6(4.34); 44.7(4.40); Min.31.0(3.29); Min.40.3(4.18)
IR: Spektrum Nr. 8364
$C_{21}H_{25}NO_5$ (371.42)
ber.: C 67.90 H 6.78 N 3.77 OCH_3 33.50
gef.: C 67.26 H 6.62 N 4.13 OCH_3 32.57
gef. Molgew.(Campher): 357.

Beim Versuch, das Produkt durch Chromatographie an Al_2O_3 [MERCK, stand. n.BROCKMANN; Elution mit Chlf. (DAB 6, über $CaCl_2$ getr.) -Äther abs. 2+1] weiter zu reinigen, trat teilweise Zersetzung ein: Im DSC der Eluate wurden 6 unpolarere unbekannte Substanzen nachgewiesen.

Bei erneuter Belichtung (1.5 h; Bedingungen wie unter E 4.1.1) blieb das Produkt uv-spektroskopisch unverändert; noch längere Belichtung (16 h, anschließend 30 min. durch Quarzoptik) verursachte Extinktionsabfall, jedoch keine spektrale Verschiebung (UV-Spektrum Nr. 4998).

.2) Lumidemecolcin-Acetat

Das Photoprodukt wurde mit Ac_2O p.a./Pyridin abs. 24 h bei Zimmertemperatur acetyliert.

Der braune Eindampfrückstand wurde an Kieselgel (aktiv, neutral) chromatographiert. Elution mit Chlf. (DAB 6, über $CaCl_2$ getr.) - Äther abs. 1+4 ergab nach dreimaligem Umfäl-

len aus Ee.-Pä. eine schwach gelbliche, dsc einheitliche (s. Tab. E 4-1) Substanz. Unter dem Mikroskop z.T. amorph., z.T. sehr kleine Nädelchen.
Fp. 86-90° (amorpher Anteil), 127-30° (Nädelchen); erstarrte und zerriebene Schmelze: Fp. 90°. Bei 60°/HV getrocknet: 2.9% Gewichtsverlust, entspr. ca. 1/2 H_2O.
Rot.: +438.0; +531.0; +1511.0; --; --. $[\alpha]_{589}$ber.: +410.0.
UV: Infl.28.8(3.28); 29.8(3.33); Min.31.2(3.30); Infl.34-35(4.11); 37.3(4.33); Min.40.0(4.20); 45.0(4.49)
IR: Nr. 9135, 9136
$C_{23}H_{27}NO_6$ (413.45)
ber.: C 66.81 H 6.58 N 3.39 OCH_3 30.00 CH_3CO 10.4
gef.: C 67.06 H 6.56 N 3.30 OCH_3 29.67 CH_3CO 6.69(sauer)*
gef.Molgew.(Campher): 456

.3) 20.8 mg Lumidemecolcinacetat in 3 ml Essigester p.a. nahmen bei 20° und 767.6 Torr mit Ra-Ni-Katalysator in 202 min. 2.26 ml ≙ 1.9 Mol H_2/Mol Substanz auf. IR-Spektrum des Rohprodukts: Nr. 9213.

E 4.2 Photoisomerisierung des 1-Demecolcinacetats

E 4.2.1 Unter ultraviolettspektroskopischer Kontrolle

Versuchsbedingungen wie bei E 4.1.1

3×10^{-5}molar in Methanol unter N_2.

Das Spektrum des Demecolcinacetats:

28.6(4.26); 41.3(4.54)

ging innerhalb von 9 min. Belichtungszeit über isosbestische Punkte bei 33.0 und $38.9 \times 10^3 cm^{-1}$ über in:

ca. 30.0(3.43); Infl.34.5(4.09); 37.3(4.32);
Min.40.0(4.18); 44.7(4.48).

Weitere Belichtung (90 min.; anschließend 40 min. durch Quarzoptik) verursachte nur einen leichten Extinktionsabfall, jedoch keine weitere spektrale Verschiebung.

---

* Befriedigende und reproduzierbare Acetyl-Werte konnten bisher auch von sehr reinen Colchicinderivaten weder bei sauer noch bei alkalischer Verseifung erhalten werden. Vgl. Fußnote, S. 199.

E 4.2.2 Unter polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle. Darstellung von Lumi-Demecolcinacetat.

Versuchsbedingungen wie bei E 4.1.2

442 mg Demecolcinacetat* in 200 ml Methanol p.a.
c=0.221 5.4×10^{-3} molar

	Rot.:	-367.0; -468.0;	-1671.0
Nach 35 min.:		- 83.8; -113.0;	- 516.0
" 60 " :		+ 65.6; + 70.2;	+ 66.8
" 90 " :		226.0; 271.0;	714.0
" 120 " :		360.0; 434.0;	1235.0
" 135 " :		402.0; 488.0;	1408.0
" 165 " :		434.0; 524.0;	1527.0
" 180 " :		416.0; 510.0;	1471.0 (Versuchsende)

Die belichtete Lsg. enthielt nach DSC kein Ausgangsmaterial mehr, sondern nur ein Produkt, das sich als dsc identisch mit dem Acetylierungsprodukt des Lumidemecolcins erwies (s. Tab. E 4-1). Andere Produkte traten während der Belichtung nicht auf (DSC).

Der Eindampfrückstand wurde aus Ee.-Pä. umgefällt:
Fp. 85° (amorph).
Rot.: +410.3; +497.5; +1423.0; --; --.

Nach Chromatographie an Kieselgel (wie bei E 4.1.2.2) aus Ee.-Pä. umkrist.: Fp. 88-90°; (beim Wiedererhitzen der erstarrten Schmelze unverändert); Misch-Fp. mit Lumidemecolcin-Acetat: 89° (beim Wiedererhitzen ebenso).

---

* Hergestellt mit Acetanhydrid/Pyridin abs. bei Zimmertemperatur. Der beim Einengen erhaltene goldbraune Sirup wurde in Chlf. gelöst und mit 0.1n HCl ausgeschüttelt. Übliche Aufarbeitung der organischen Phase ergab einen hellgelben Sirup, der beim Anreiben mit Ee.-Pä. kristallisierte. Aus Ee.-Pä.: Fp. 192-95°.
Rot.: -240.9;-309.1;-1108.0; --; --. $[\alpha]_{589}$ber.: -223.0.
UV: 28.6(4.26); 41.3(4.53)
IR: Nr.9236; Amidbande bei 1653cm^{-1}.

Literaturdaten [1]: Fp.225°; $[\alpha]_{589}$ -244.1° (Chlf.)

Eine einwandfreie Trennung von Demecolcin und Demecolcinacetat gelang in verschiedenen Äthanol-Essigester-Systemen auf SiO_2 G nicht. Aus der dsc Verfolgung der Photoreaktion geht jedoch hervor, daß das Präparat trotz unbefriedigender physikalischer Daten kein Demecolcin mehr enthielt.

Rot.: +417.5; +506.0; +1429.0; --; --.
IR-Spektrum und dsc Rß-Wert unverändert gegenüber dem nicht chromatographierten Produkt.

Tab. E 4-1

Dünnschichtchromatographische Daten.
Adsorbens: Kieselgel G MERCK; Fließmittel: Äth.-Ee.20+80

Substanz	R_F	Rß	$SbCl_3$-Färbung
Colchicin	0.15	0.31	gelb
Demecolcin	0.10	0.21	"
Demecolcinacetat	0.09	0.19	"
ß-Lumicolchicin	0.48	1.00	rotbraun
α-Lumicolchicin	0.27	0.56	"
γ-Lumicolchicin	0.32	0.67	"
Lumidemecolcin	0.10(Schwz.)	0.21	"
Lumidemecolcin-Acetat	0.42	0.88	"
Lumi-Demecolcin-acetat	0.42	0.88	"

Aus Chlf.-Pä.: Völlig fbls. Mikronädelchen vom Fp. 132.5-133.5°; die erstarrte und zerriebene Schmelze (amorph) schmolz bei 89-91°. Bei 60°/HV getrocknet: 0.63% Gewichtsverlust.
Rot.: +485.5; +587.0; +1668.0; +3090.0; --. $[\alpha]_{589}$ber.:+456.1°
UV: Infl. 28.5(3.27); 29.7(3.33); Min.30.8(3.31);
Infl. 34.5(4.13); 37.2(4.35); Min.39.9(4.21); 44.8(4.53)
IR: Nr.9402, 9358, 9553 (identisch mit Lumidemecolcin-Acetat)
$C_{23}H_{27}NO_6$ (413.45)

ber.: C 66.81 H 6.58 N 3.39 OCH_3 30.00 CH_3CO 10.4
gef.: C 66.59 H 6.70 N 3.32 OCH_3 28.25 CH_3CO 15.1 (sauer)
gef.: C 66.64 H 6.73 N 3.31 OCH_3 28.41 0.0 (alkal.)

Ein Sublimationsversuch bei 100-150°/10^{-2}Torr im Sublimationsrohr ergab in 2 h kein Sublimat. Bei 150-75° sublimierte die Substanz unter Zersetzung. Das glasige gelbe Sublimat enthielt nach DSC außer Ausgangsmaterial (Rß 0.88)

ein unpolares Zersetzungsprodukt (R_B 1.59), der schwarze Rückstand außer Ausgangsmaterial nur polares (R_B 0.0) braunes Material.

E 4.3 Darstellung von Colchicerin

20.0 mg Colchicin [0.05 mMol] und 18.7 mg Demecolcin [0.05 mMol] in 1 ml Aceton p.a.

Die Lösung wurde 2 Tage im Dunkeln stehen gelassen. Die auskristallisierte Substanz wurde aus Ee.-Pä. umkristallisiert: 26 mg (67% d.Th.) fbls. Kristalle vom Fp. 187-88°.
Rot.: -149.0; -193.3; -712.5; --; --.
UV: 28.6(4.53); 41.1(4.74);Min.35.5(3.90);(bez.auf MG 770.8)
IR: Nr.8038
DSC (SiO_2 G. Äthanol-Essigester p.a. 50+50; 30 min. bei 21°C):

Colchicin	R_B	0.32
Demecolcin		0.21
Colchicerin		0.21; 0.32

(alle Flecken gelb mit $SbCl_3$ in Chlf.)

gef.Molgew.(Campher): 372; 378
gef.Molgew.(Benzol) : 478
gef.Molgew.(DMSO) : 351

E 4.4 Literaturverzeichnis zum Kapitel E 4

[1] A.UFFER,O.SCHINDLER,F.ŠANTAVÝ,T.REICHSTEIN
Teilsynthese des Demecolcins und einiger anderer Colchicinderivate. Substanzen d.Herbstzeitlose.36.Mitt. Hevl.chim.Acta 37,18(1954)

E 5 Allocolchicin und Allocolchicein

E 5.1 Darstellung [1]

508 mg Colchicin wurden in 3 ml Natriummethylat-Lösung (50 mg Na in 3 ml Methanol p.a.) gelöst und 30 min. unter Rückfluß auf 100° erhitzt.

Der ausgefallene fbls. Nd. (197 mg, Fp. 249-53°) wurde aus Bzl. umkrist.: 138 mg (27% d.Th.), Fp. 253-54°. Lit. [1]: Fp. 248° (n.k.).

Rot.(Chlf.p.a.,c=1.180): -154.2; -187.9

Rot.(Meth.p.a.,c=0.920): -176.2; -217.0

IR: Nr.2189, 8966

$C_{22}H_{25}NO_6$ (399.44) (Allocolchicin)

ber.: C 66.15 H 6.31 N 3.51 OCH_3 31.10
gef.: C 65.91 H 6.35 N 3.61 OCH_3 29.60

gef. akt.H: 0.55%; gef.Molgew.(Campher): 383

Das alkalische Filtrat des Nd. wurde in Eiswasser gegossen, dieses filtriert, das Filtrat angesäuert und der ausfallende Nd. aus Meth.-H_2O umkrist.: 51 mg fbls. Substanz (11% d.Th.) vom Fp. 257-61°. Lit. [1]: Fp. 254-55° (n.k.).

Rot(Chlf.,c=0.204): -144.5;-184.0;-485.0;-721.0;--.

IR: Nr. 2196, 2234, 8967

$C_{21}H_{23}NO_6 \cdot 1/2\ H_2O$ ("394.4") (Allocolchicein)

ber.: C 63.95 H 6.13 N 3.55 OCH_3 23.70
gef.: C 64.42 H 6.14 N 3.99 OCH_3 23.30

gef. akt.H: 1.12%; gef.Molgew.(Campher): 360

E 5.2 Belichtung unter ultraviolettspektroskopischer Kontrolle

Versuchsbedingungen wie E 1.1.1

Das Spektrum des Allocolchicins (5×10^{-5}molar, Meth.,N_2): 34.9(4.22);Min.38.9(3.92);Infl.42.45(4.3) erlitt bei Belichtung durch eine Glasoptik keine Veränderung; Belichtung durch eine Quarzoptik ergab einen langsamen Extinktionsabfall, jedoch keine spektrale Verschiebung: 15 min.

Belichtung: 34.9(4.20); 3 h: 34.9(3.89).

Das Spektrum des Allocolchiceins ($5x10^{-5}$molar, Meth., N_2): 36.2(4.28); Min.39.9(4.05);Infl.43-44(4.31) wurde bei der Belichtung durch die Quarzoptik (mit Glasoptik unverändert) unter Extinktionsverringerung langsam langwellig verschoben:

15 min. Belichtung: 36.2(4.26); Min.39.9(3.99)
2 h " : 35.2(4.10); Min.39.0(3.85)
16 h " : 34.8(3.70); Min.37.8(3.60)

E 5.3 Literaturverzeichnis zu Kapitel E 5

[1] H.FERNHOLZ Über die Umlagerung des Colchicins mit Natriumalkoholat und die Struktur des Ringes C.
Liebigs Ann.Chem.568,63(1950)

E 6 Maleinsäureanhydrid-Addukte des Colchicins

E 6.1 Thermische Darstellung eines MSA-Addukts aus Colchicin

931 mg Colchicin, wasserfrei [2.33 mMol]
453 mg Maleinsäureanhydrid [4.62 mMol]

Beim Zusammenschmelzen der Substanzen im evakuierten Bombenrohr unter Argon im siedenden Wasserbad intensive Gelbfärbung. 8 h auf 180-190° erhitzt. (Colchicin blieb unter diesen Bedingungen im Blindversuch unverändert.) Das braunschwarze Produkt, das nach DSC kein Colchicin mehr enthielt, wurde mit siedendem, trockenem CCl_4-Chlf.(1+1) digeriert. Beim Filtrieren hinterblieb ein braunschwarzer schmieriger Rstd. Das Filtrat lieferte beim Eindampfen ein hellbraunes Pulver (IR Nr.9134), das in Acetanhydrid gelöst 20 min. auf 100° erhitzt wurde. Nach Zusatz von A-Kohle wurde filtriert und i.V. zur Trockene gebracht. Aus Bzl.-Ä. schwach gelbliche Substanz vom Fp. 169-71°. Ausbeute: 130 mg entspr.11.4% d.Th. bez. auf Colchicin. Bei 80°/HV getrocknet:

Rot.: -171.3; -209.6; --; --; --.

UV: Infl.30.1(3.05); 39.1(4.15); Min.41.6; Endabsorption.

IR: Nr.9140, ident. mit 9134 (s.o.). Banden im Bereich 4000 bis 1250 cm-1:3570 Infl.,3370,2930,2860w,1866,1790,1695, 1623,1595,1565w,1540Infl.,1497,1466,1408,1374,1330,1230.

$C_{26}H_{27}NO_9$ (497.48) (Monoaddukt)

ber.: C 62.77 H 5.47 N 2.82 OCH_3 24.95 $COCH_3$ 8.65
gef.: C 62.91 H 5.21 N 2.56 OCH_3 23.87 $COCH_3$ 4.29(sauer verseift)

gef.Molgew.(Campher,RAST): 313; gef. Äquiv.-gew.: 190

Bei Kristallisationsversuchen mit feuchten Lösungsmitteln (Ee., Meth.) entstanden unscharf schmelzende Gemische, deren IR-Sp. die Anwesenheit von Säure- neben Anhydridgruppen erkennen ließen (zusätzl.Banden bei 2580,1740,1653cm^{-1}).

Hydrierungsversuche

a) 19.5 mg therm. hergest. Colchicin-MSA-Addukt, 10 mg PtO_2, 3 ml Methanol p.a.; 761 Torr, 20°C.

In 104 min. 0.23 ml ≙ 0.24 Mol Wasserstoffaufnahme.

b) 17.7 mg Addukt, Raney-Nickel, 3 ml Essigester p.a.; 761 Torr, 20°C.

In 18 h keine Wasserstoffaufnahme.

E 6.2 Photochemische Darstellung eines MSA-Addukts aus Colchicin

.1) 200 mg Colchicin [0.5 mMol], 200 mg Maleinsäureanhydrid [2.04 mMol] und 455 mg Benzophenon [25 mMol] in 25 ml Dioxan (MERCK z.Chrom., frisch über Al_2O_3 filtriert, peroxydfrei) unter Ar. Belichtung auf der opt.Bank; Glasoptik, magn. Rührer, 1dm-Küvette (OS) (vgl. A 3.3.1)

Rot.: -150.0; -193.3;

Nach 51.2 h: - 19.4; - 34.4; (Ende der Belichtung)

DSC der dunkelgelben Lsg.: kein Colchicin mehr, dafür wenig ß-LC und Benzpinakon neben MSA und Benzophenon; Hauptprodukt war eine unbekannte Substanz (Rß 0.0, Fz., gelb mit $SbCl_3$, auf SiO_2 G, Äth.-Ee. 20+80).

Extraktion des sirupösen gelben Eindampfrückstands mit Petroläther bei 40° ergab 329 mg (72.4% d.Einw.) Benzophenon (Fp. 44-50°, IR Nr.4156). Aufarbeitung s. .4).

.2) wie .1), jedoch ohne Benzophenon. Belichtungszeit 108 h.

Die Lsg. enthielt nach DSC nur ß-LC und MSA, aber kein anderes Produkt.

.3) wie .1), jedoch ohne Maleinsäureanhydrid.

Die belichtete Lsg. enthielt nach DSC neben Benzophenon und etwas Benzpinakon nur ß- und γ-LC.

.4) 2.00 g Colchicin, 2.00 g Maleinsäureanhydrid, 4.55 g Benzophenon in 250 ml Dioxan.
Belichtung in Tauchlampenapparatur II (vgl. A 3.3.2) mit magn. Rührung unter Argon. Belichtungszeit: 22.7 h.

Die belichtete Lsg. hatte nach DSC die gleiche Zusammenset-

zung wie unter .1) angegeben. Nach Extraktion des Eindampfrückstands mit Pä., Bzl. und Chlf. hinterblieben 520 mg Chlf.-unlösl. gelbe Substanz vom Fp. 190-96°(Z.), löslich in Meth., Ac. und Diox., kaum löslich in Wasser und Ee.
Rot.(Meth.,c=0.99): -14.2; -15.2; --; --; --.
UV: 36.2
IR: Nr.4459, nicht identisch mit den eingesetzten Substanzen oder Benzpinakon. Anhydrid- und Säure-Banden. 3450-2940-2630(breit),1862,1786,1739(breit), 1667-1613 cm^{-1}.
Gef.*: C 57.77 H 5.50 N 2.00 OCH_3 15.16 CH_3CO 4.34 CH_3 2.10
Gef. akt. H: 1.08%.

Der in Bzl. und Pä. unlösl., aber in Chlf. lösliche Anteil des Rohprodukts (1.796 g) schmolz bei 175-79°. Aus Ee.-Äther: Fp. 186-90°. In heißem H_2O saure Reaktion (p_H 3).
UV- und IR-Spektren ident. mit Chlf.-unlösl.Fraktion (s.o.).
Gef.**: C 56.39 H 5.29 N 2.03 OCH_3 11.78 CH_3CO 2.37
Gef. Molgew. (DMSO,kryoskop.): 347.

Äquivalenttitration d.Chlf.-löslichen Fraktion:
In Meth.-Wasser 1:1 verbrauchten 44 mg Substanz gegen Phenolphthalein 1.6 ml 0.1n NaOH. Nach Zugabe von insgesamt 10 ml 0.1n NaOH 60 min. auf 60° erhitzt. Rücktitration mit 0.1n HCl ergab einen Verbrauch von (10.0-7.4=) 2.6 ml 0.1n NaOH entspr. 5.9×10^{-4} "Mol" Carboxylgruppen/100 mg Substanz. Das sind

bez.auf Monoaddukt (Molgew.497): 1.5 Anhydridgruppen/Mol,
" " Diaddukt (" 596): 1.8 " ,
" " Triaddukt (" 694): 2.1 " .

(Verlängerung der Hydrolysezeit ergab keinen erhöhten Alkaliverbrauch. Vergleichstitrationen mit Maleinsäureanhydrid als Testsubstanz ergaben praktisch theoretische Werte.)
Die austitrierte saure Lösung wurde i.V. vom Meth. befreit und im KUTSCHER-STEUDEL 2 Tage mit Äther extrahiert. Aus Iso-

---

* Entspr.: $C_{33.8}H_{38.1}NO_{15.2}$ ** Entspr.: $C_{32.4}H_{36.2}NO_{15.7}$
Berechn. Werte:
$C_{30}H_{29}NO_{12}$ (595.5) Diaddukt (Anhydrid)
ber.: C 60.50 H 4.91 N 2.35 OCH_3 20.85 $COCH_3$ 7.23

$C_{30}H_{33}NO_{14}$ (631.6) Diaddukt (Säure)
ber.: C 57.00 H 5.27 N 2.21 OCH_3 19.65 $COCH_3$ 6.82

$C_{34}H_{31}NO_{15}$ (693.6) Triaddukt (Anhydrid)
ber.: C 58.80 H 4.51 N 2.02 OCH_3 17.90 CH_3CO 6.22

$C_{34}H_{37}NO_{18}$ (747.6) Triaddukt (Säure)
ber.: C 54.60 H 4.98 N 1.87 OCH_3 16.60 CH_3CO 5.77

propanol-Pä. gelbliche Substanz vom Fp. 185-90°(Z.).
Gef.: C 58.56 H 5.89 N 2.13 OCH_3 15.30 (ber.Werte s. Fußnote, S. 262).

Eine Spatelspitze der Chlf.-unlöslichen Substanz wurde in heißem Acetanhydrid gelöst, nach 24 h aufgekocht, mit A-Kohle behandelt, filtriert und 2mal aus Bzl.-Pä. umgefällt. Fp. 170-73° (zähes Zerfließen); Misch-Fp. mit dem thermisch hergestellten Addukt (E 6.1, Fp. 169-71°): 165-73°.

UV: 36.7(3.09 bez. auf Molgew. 497)

IR: Nr.10011, nicht identisch mit dem thermischen Produkt E 6.1. Banden im Bereich 4000 bis 1250 cm^{-1}: 3390, 3080Infl.,2940,2860, 1859,1789,1748,1675w, 1634w,1592, 1543w,1497,1456,1404,1374,1321,1263.

E 7 Versuche zur sensibilisierten Photo-Oxydation des Colchicins und der Lumicolchicine

E 7.1 Sensibilisierte Photo-Oxydation des Colchicins

.1) 1.00 g Colchicin in 150 ml Äthanol (1.67×10^{-2} molar); 50 mg Bengalrosa
Gläserne Tauchlampenapp. mit Anlage zur automat. Registrierung des O_2-Verbrauchs [1]. Hg-Lampe HP 125 W; 764 Torr; 22.5° C.
Testbelichtung von α-Terpinen, 1.84×10^{-1} molar in Äthanol: $V_{max.O_2}$ = 59.8 ml/min.

Die Lsg. wurde bis zur Aufnahme von 1.15 Mol O_2/Mol Colchicin (69 ml) 53 min. photoxydiert. $V_{max.O_2}$ = 4.69 ml/min. Eindampfen i.V. bei 25° lieferte einen öligen Rstd., der in wenig Chlf. auf eine Al_2O_3-Säule (Akt.III, basisch) gegeben wurde. Elution mit Chlf. ergab eine orange Lösung ; das Bengalrosa blieb auf der Säule. Nachwaschen mit Chlf.-Dioxan 1+1 eluierte eine gelbbraune Zone; Einengen dieser Lsg. ergab nur nicht kristallisierbare Schmieren. Die orange Hauptfraktion hinterließ beim Eindampfen ein rotes, mit KJ/Eisessig/Stärke kräftig peroxydisch reagierendes Öl (860 mg), das erneut in Chlf. gelöst und über Al_2O_3 filtriert wurde, ohne daß seine Farbe sich änderte. Das Eluat wurde mit Hexan versetzt und auf -70° gekühlt: 148 mg (14.8% d.Einw.) orangerote amorphe Substanz vom Fp. 106°. Beim Trocknen im HV bei 20° 1.29% Gewichtsverlust.

$C_{22}H_{25}NO_8$ (431.43) (Colchicin-Peroxyd)
ber.: C 61.24 H 5.84 N 3.25 OCH_3 28.8

$C_{22}H_{25}NO_7$ (415.43) (Colchicin-Oxyd)
ber.: C 63.60 H 6.07 N 3.37 OCH_3 29.9

$C_{22}H_{27}NO_7$ (417.44) (Colchicin-Hydrat)
ber.: C 63.30 H 6.52 N 3.36 OCH_3 29.8

gef.: C 63.29 H 6.47 N 3.40 OCH_3 29.06
3.29
gef. Molgew.(Campher): 402; IR: Nr. 1359.

.2) 2.00 g Colchicin in 150 ml H_2O (3.34×10^{-2}molar)
100 mg Bengalrosa.
Bedingungen wie .1), jedoch mußte mit Luft gearbeitet und auf Registrierung verzichtet werden, da die Lösung beim Durchströmen des Gases stark schäumte.

Nach 4.6 h wurde die Lsg. wie unter .1) behandelt. Es resultierte ein orangerotes, peroxydisches (KJ-Reaktion) Öl, das mit Pä.-Ä. verrieben und im $CaCl_2$-Exsiccator stehen gelassen wurde. Nach 4 Wochen konnten 290 mg (14.5%) rote, bröckelige Substanz abgesaugt werden; Fp.109-14°(Fr.1). Ein Teil davon wurde 20 min. im Soxhlet mit abs. Äther extrahiert. Der Extrakt ergab die feste orange Fraktion 2. Das Nacheluat (Chlf.-Dioxan) der Säule (480 mg braune Schmiere) wurde ebenfalls 15 (Fr.3) bzw. 120 min. (Fr.4) mit Äther abs. extrahiert und lieferte je etwa 10 mg orangeroten Rstd. Fr. 3,2 und 4 schmolzen bei 108-14°. Fr. 2: IR(Nr.1444): identisch mit E 7.1.1.

Fr.1: gef. C 60.02 H 6.91 N 2.48 OCH_3 21.98
entsprechend $C_{28.3}H_{38.7}N_{1.00}O_{10.8}$ oder
$C_{22.0}H_{17.0}N_{0.78}O_{8.42}$
gef.Molgew.: in Campher unlöslich

Fr.2: gef. C 55.97 H 5.65 N 3.17 OCH_3 29.97
entsprechend $C_{20.7}H_{24.8}N_{1.00}O_{9.74}$ oder
$C_{22.0}H_{26.5}N_{1.07}O_{10.4}$
gef.Molgew.(kryoskop.Campher): 348

Fr.3: gef. C 60.91 H 6.31

Fr.4: gef. C 62.02 H 5.83

.3) 1.00 g Colchicin in 150 ml Pyridin S-frei (1.67×10^{-2}molar); 70 mg Protoporphyrinmethylester (Kopp).
Bedingungen wie bei E 7.1.1; +5°Kühlwassertemp.

In 11 min. wurden 1.09 Mol O_2/Mol Colchicin (62.5 ml) aufgenommen. $V_{max.O_2}$ = 11.65 ml/min.
Bei der Aufarbeitung entstand wieder ein orangerotes Öl.

Die folgenden Versuche wurden in der unter A 3.3.3 beschriebenen Halbmikroapparatur mit automatischer Registrierung des Gasverbrauchs bei 20° durchgeführt. Glasgefäß V. Lichtquelle: OSRAM Natrium-Spektrallampe 25 Watt.

Bei allen beschriebenen Versuchen befand sich die Apparatur in gasdichtem Zustand. Vor und nach jedem Versuch wurde durch Über- und Unterdruckerzeugung in der Apparatur auf Dichtigkeit geprüft. Die in Mol ausgedrückten Gasvolumina sind auf Normalbedingungen umgerechnet.

.4) Blindversuche:

a) 50 mg Colchicin, 20 ml Pyridin unter Argon.
Belichtungszeit: 1.5 h
DSC (SiO_2 G, Äth.-Ee.20+80): Colchicin unverändert.
Nach Zusatz von 10 mg Hämatoporphyrin (ROTH, pur) noch 2 h belichtet.
DSC: Colchicin unverändert.

b) 10 mg Hämatoporphyrin, 15 ml Pyridin (S-frei, trocken), O_2; Sauerstoffaufnahme in 2 h: 0.5 ml.
DSC (wie oben): braungrüne Spur R_F 0 - 0.13.

.5) 100.0 mg Colchicin [0.25 mMol]
10.0 mg Hämatoporphyrin (ROTH,pur)
20 ml Pyridin, S-frei, trocken.

O_2-Aufnahme: 1 Mol/Mol Colchicin (6.10 ml) in 34 min.
Abgebrochen bei: 1.13 Mol (6.88 ml) nach 60 min.
$V_{max.O_2}$ = 0.355 ml/min.

.6) Wie .5), jedoch mit 10 mg Methylenblau als Sens.

O_2-Aufnahme: 1 Mol/Mol Colchicin (6.10 ml) in 110 min.
Abgebrochen bei: 1.50 Mol (9.13 ml) nach 293 min.
$V_{max.O_2}$ = 0.191 ml/min.

.7) Wie .5) und .6), jedoch mit 10 mg Bengalrosa als Sens.

O_2-Aufnahme: 1 Mol/Mol Colchicin (6.15 ml) in 35 min. Abgebrochen bei: 1.11 Mol (6.8 ml) nach 55 min.
$V_{max.O_2}$ = 0.322 ml/min.

Die Lösungen .5) bis .7) wurden bei 20-30° i.V. eingedampft und dsc untersucht. Die entwickelten Platten wurden zuerst mit Peroxyd-Reagens* (bei positivem Ausfall rote bis braunrote Flecken auf hellrotem Untergrund; nicht-peroxydische Flecken heller als der Untergrund), dann mit $SbCl_3$ in Chlf. (alle Flecken rotbraun) besprüht. Keiner der Ansätze enthielt Colchicin oder Lumicolchicine. Der Sensibilisator blieb im Startpunkt. Die nicht-peroxydischen Flecken zeigten eine schwache gelbliche Eigenfärbung. Die peroxydischen Flecken sind im folgenden mit (P) gekennzeichnet.

Im System SiO_2 G, Äth.-Ee.20+80 oder 10+90 traten nur zwei Flecken (R_β 0.99(P), 0.87 bzw. 1.00(P), 0.96) auf. Die beste Auflösung ergab das System SiO_2 G, Äth.-Ee.5+95:

E 7.1.5 (1.13 Mol O_2): R_β 0.6-.8(Schwanz); 1.01(P);1.17w;1.33;1.41.
E 7.1.6 (1.50 Mol O_2): 0.88(P);1.17 ;1.33;1.50w.
E 7.1.7 (1.11 Mol O_2): R_β 0.6-.8(Schwanz); 1.01(P);1.28; 1.38.

.8) Wie E 7.1.5. Abgebrochen bei 1.07 Mol O_2 (6.55 ml) nach 64 min. Die belichtete Lsg. wurde bis zur Konstanz mit H_2 gesättigt und mit vorhydriertem Raney-Ni in 10 ml Ee. vermischt.
H_2-Aufnahme: 1 Mol/Mol Colchicin (6.20 ml) in 3.4 min.
Abgebrochen bei: 2 Mol (12.4 ml) nach 208 min.
DSC (SiO_2 G, Äth.-Ee.10+90): Sowohl die Photoxydations- wie die Hydrierungslsg. enthielten noch etwas Colchicin in etwa gleicher Konzentration; außerdem

Photoxyd.-Lsg.: R_β 0.90(unscharf)
Hydrierte Lsg.: 0.86; 0.97; 1.45w.

E 7.2 Sensibilisierte Photo-Oxydation der Lumicolchicine

Automatisch registrierende Halbmikroapparatur (A 3.3.3) wie unter E 7.1.4 bis .8 .

---

* Lösung von 1.5 g p-Amino-dimethylanilin-dihydrochlorid und 1 ml Eisessig in 50 ml 50%igem wäßrigen Methanol[2].

.1) 100.0 mg α-Lumicolchicin
10.0 mg Hämatoporphyrin
20 ml Pyridin, S-frei, trocken; 24°C; Na-Lampe.

O_2-Aufnahme: 0.18 Mol/Mol α-LC (1.10 ml) in 160 min.
Umgeschaltet auf Hg-Lampe PHILIPS HP 125 W:
O_2-Aufnahme: nahezu konstant bleibende Aufnahmegeschwindigkeit. $V_{max.O_2}$ = 0.16 ml/min.
Abgebrochen nach: 23.4 ml (≙ 3.82 Mol O_2) in 163 min.
Gesamtaufnahme O_2: 4.0 Mol (24.5 ml).

Mit Raney-Ni/Ee. wie unter E 7.1.8 hydriert:
H_2-Aufnahme: 0.48 Mol/Mol α-LC (2.93 ml) in 8 min.;
0.70 Mol/-"- (4.30)ml) in 122 min.
(abgebrochen, da keine Aufnahme mehr stattfand).

DSC: Sowohl die photoxydierte wie die hydrierte Lösung enthielten ausschließlich ß-LC neben polarem ($R_ß$=0) braunem Zersetzungsprodukt.

.2) Blindversuch zu E 7.2.1
Bedingungen wie dort, jedoch unter Argon.

a) 95 min. mit Na-Lampe belichtet. DSC: α-LC unverändert.
b) 45 min. mit Hg-Lampe belichtet. DSC: Die Lsg. enthielt (trotz Sensibilisator) ausschließlich ß-LC.

.3) 101.0 mg ß-Lumicolchicin
10.0 mg Hämatoporphyrin
20 ml Pyridin, S-frei, trocken; 19.5°C; Na-Lampe.

O_2-Aufnahme: 0.06 Mol/Mol ß-LC (0.4 ml) in 83 min.
Auf Hg-Lampe (s.o.) umgeschaltet:
O_2-Aufnahme: ungefähr konstant bleibend; $V_{max.O_2}$=0.17ml/min.
Abgebrochen nach: 31.0 ml (≙ 4.90 Mol O_2) in 190 min.
Gesamtaufnahme O_2: 4.96 Mol (31.4 ml).
DSC: Nach der Photo-Oxydation mit Na-Licht enthielt die Lösung lediglich unverändertes ß-Lumicolchicin. Nach der Aufnahme von etwa 2 Mol O_2 (mit Hg-Licht) enthielt die Lsg. ß-Lumicolchicin neben braunen, im DSC Streifen bildenden

Zersetzungsprodukten. Mit Peroxyd-Sprühreagens (vgl. E 7.1) konnte keine peroxydische Substanz nachgewiesen werden.

E 7.3 Literaturverzeichnis zum Kapitel E 7

[1] G.O.SCHENCK — Apparate für Lichtreaktionen und ihre Anwendung in der präparativen Photochemie. Dechema Monographie Bd.24,105(1955)

[2] A.RIECHE,M.SCHULZ — Papierchromatographie organischer Peroxyde. Angew.Chem. 70,694(1958)

E 8 Oxy-ß-lumicolchicin

E 8.1 Darstellung des Oxy-ß-lumicolchicins

E 8.1.1 Braunstein-Oxydation von Dihydro-ß-lumicolchicin

Die Lösung von 231 mg Dihydro-ß-LC in 300 ml Benzol p.a. wurde mit 7.5 g akt. MnO_2 unter Luft mechanisch geschüttelt.

DSC* (SiO_2 G, Äth.-Ee. p.a.20+8C): Nach 70 h neben Ausgangsmaterial (Rß 1.11) wenig ß-Lumicolchicin (Rß 1.00w) und zwei unbekannte Stoffe (Rß 0.84, 1.20); nach 6 Tagen kein Dihydro-ß-LC, aber erhöhte Konzentration der polareren unbekannten Substanz. Nach 10 Tagen wurde die Suspension filtriert. Der gelbbraune Eindampfrückstand des Filtrats wurde aus Ee. umkrist.: 40 mg fbls. Kristalle vom Fp. 219-23°(Z.); Misch-Fp. mit ß-LC (Fp.210°): ca. 180°. Rot.: +322.5; +377.0; +792.0; +1064.0; --.
IR (Nr.6095): nicht identisch mit ß- oder Dihydro-ß-LC.
DSC: Rß 0.84; das Filtrat des Produkts enthielt weder ß- noch Dihydro-ß-LC. Die Substanz ergab beim Ansprühen mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin-HCl-Lösung (vor oder nach der üblichen $SbCl_3$-Färbung) ebenso wie ß- und γ-LC eine kräftige orangerote Färbung. Sie wird im folgenden als "Oxy-ß-lumicolchicin" ("Oxy-ß-LC") bezeichnet.

E 8.1.2 Braunstein-Oxydation von ß-Lumicolchicin

Die Lösung von 914 mg ß-LC in 450 ml Benzol abs. wurde mit 18 g akt. MnO_2 69 h mechanisch geschüttelt.

DSC (System wie oben) nach Versuchsende: Rß 0.84s(Oxy-ß-LC); 1.00w(ß-LC); 1.18; 1.32. Die Lsg. wurde vom Braunstein dekantiert, dieser mit insgesamt 400 ml Benzol abs. und 400 ml trockenem Chlf. portionsweise geschüttelt, dekantiert und scharf abgesaugt. Der braune Eindampfrückstand** der

---

* Zur Methodik der Dünnschichtchromatographie vgl. A 3.1.

** w = schwacher Bestandteil; s = starker Bestandteil
Bei gleicher Arbeitsweise in zwei analogen Versuchen 87 bzw. 90% der Einwaage.

vereinigten Filtrate wurde 2mal mit je 50 ml Ee. (kalt) verrieben, nach 1 h abgesaugt (Rstd. 596 mg, 65% d.Einw.) und 2mal aus Ee.-Pä. umkrist.: 485 mg rechteckige und rhombische Kristalle. Beim längeren Stehen krist. aus den Filtraten noch insgesamt 268 mg identische (Fp.,DSC) Substanz. Ausbeute: 753 mg (82.5% d.Einw.; 79.5% d.Th. für Produkt mit Molgew. 415). Das Produkt war nach Misch-DSC in verschiedenen Systemen identisch mit E 8.1.1. Die unpolaren Nebenprodukte (Rß 1.18; 1.32) verblieben in den Filtraten. Fp. 222-25°(Z.); bei sehr langsamem Erhitzen Bräunung schon ab 190°. 25minütiges Trocknen bei 100°/HV verursachte bereits leichte Braunfärbung. Misch-Fp. mit E 8.1.1: 217-20° (Z.).

Negative $FeCl_3$-Reaktion, auch nach Aufkochen mit Äth.-verd. HCl. Kein Nd. mit $HNO_3/KJO_4/AgNO_3$ in H_2O-Äth. (fbls. Niederschläge ergaben: Tetrahydro-LC B, Desmethyldihydro-ß-LC, Dihydro-ß-LC, LC A; gelbliche Nd.: Colchicein, LC B).

Eine Probe Oxy-ß-LC, in Eisessig gelöst, blieb mehr als 4 h dünnschichtchromatographisch unverändert.

Beständigkeit von Oxy-ß-LC gegen Mineralsäure: ca. 20 mg in 0.5 ml heißem Äthanol wurden mit 1 ml 1n HCl vermischt und aufgekocht. Nach 1stündigem Abkühlen wurde mit Bicarbonat neutralisiert. DSC des Chlf.-Extrakts (System wie oben):

Rß 0.60w(gelb;<u>0.87s</u>(braun,Oxy-ß-LC);1.06w(gelb);1.39w(grau).

Rot.: +360.4;+420.6;+873.0;+1191.0;+2307.0.$[\alpha]_D$ber.+342.5°.

UV: <u>38.3</u>(4.13); Infl.42-44(4.27); Min.40.4(4.03)

IR: Nr. 6771, 7133, 6118, 6502 (identisch mit E 8.1.1)

Banden im Bereich 3700 bis 1300 cm^{-1}: 3226, 3030w, 2994w,2967,2865w,1730(C=O),1675(Amid),1621,1592,1570, 1504,1486w,1460,1437,1406,1389,1355,1340,1328.(in KBr)

Nr.9653 (in Chlf.,12%ig): 3290 breit, 3086 w,2994,2960, 2933,2841w,1715,1675,1618,1595,1572,1502,1460,1439, 1412,1387,1355w,1350,1330.

$C_{22}H_{25}NO_7$ (415.43)*

ber.: C 63.60 H 6.07 N 3.37 OCH_3 29.88 CH_3CO 10.36
gef.: C 63.57 H 6.05 N 3.65 OCH_3 29.99 CH_3CO 10.64(sauer verseift)
gef.: C 63.45 H 5.98 N 3.55 OCH_3 29.65 (anderes Präparat)

---

* Zum Vergleich:
$C_{22}H_{27}NO_7$(417.44) ber.: C63.30 H6.52 N3.36 OCH_3 29.75
$C_{22}H_{23}NO_7$(413.41) ber.: 63.91 5.61 3.40 30.10

gef. akt. H: 0.65; 0.57% ≙ 2.70; 2.37 Atome aH
gef. Molgew. (kryoskop., DMSO): 412
gef. Molgew. (isoth.Dest.; 5.7×10^{-2}molar in Chlf. gegen Azobenzol bei 50°C; Mittel aus 14 Ablesungen in 3 Tagen): 417 ± 8.

NMR-Spektrum: s. T 9.2.

E 8.1.3 Oxydation von ß-Lumicolchicin mit Bichromat bzw. Chromsäureanhydrid

.1) 150 mg ß-LC [0.38 mMol] und 150 mg $K_2Cr_2O_7$ [0.51 mMol] in 25 ml Aceton-H_2O 1+1.

Die Lösung wurde 1 h zum Sieden erhitzt und 19 h bei 20° stehen gelassen. Danach grün gefärbt. Nach Neutralisation mit verd. $NaHCO_3$-Lsg. wurde mit $CHCl_3$ extrahiert. DSC des Extrakts (Kieselgel HF_{254} MERCK, Äth.-Ee.20+80): Rß 1.00(ß-LC); 1.21 gelb; 1.35 orange; 1.44 grau; kein Oxy-ß-LC (Rß 0.87) nachweisbar.

.2) 150 mg ß-LC [0.38 mMol] und 100 mg CrO_3 [1.0 mMol] in 10 ml Eisessig.

Behandelt wie .1).
DSC des Extrakts (Kieselgel HF_{254}; Äth.-Ee.20+80): Rß 1.00s(ß-LC); 1.20 gelb; 1.29 gelb; 1.45 gelb; 1.71 grau; kein Oxy-ß-LC nachweisbar.

E 8.2 Umwandlungen des Oxy-ß-lumicolchicins

E 8.2.1 Versuch zur Methylierung von Oxy-ß-lumicolchicin

a) 90 mg Oxy-ß-LC wurden in Chlf. p.a. gelöst und mit einer Äthanol enthaltenden Lösung von CH_2N_2 in Äther (Darst. s. Fußnote S. 245) vermischt. Nach 24 h i.V. eingedampft.

DSC des Rstds.(System wie oben): Neben Ausgangsmaterial eine Spur unpolares Produkt ($R_{Oxy-ß-LC}$* 1.18)

b) wie a), aber Substanz in CH_2Cl_2 (über $CaCl_2$ dest.);

---

* $R_{Oxy-ß-LC}$: R_F-Wert bez. auf den R_F-Wert des Oxy-ß-LC

Zusatz von 5 Tropfen BF_3-Ätherat (48proz.an BF_3). Gasentwicklung, Entfärbung.

DSC: Nach 4 h nur wenig Ausgangsmaterial neben unpolareren Produkten ($R_{Oxy-ß}$ 1.18; 1.53)

c) ß-Lumicolchicin wie unter b) behandelt.

DSC: Neben ß-LC nur Spuren unpolarer Substanzen ($R_ß$ 1.18; 1.32)

d) 100 mg Oxy-ß-LC wurden mit CH_2N_2 in CH_2Cl_2-Äther-(Äthanol in Spuren) unter Zusatz von BF_3 5 h bei 20° stehen gelassen.

Mit Sodalösung entsäuert und eingedampft. Der Rstd. wurde durch horizontale Chromatographie im Cellophanschlauch* (104 g Kieselgel unter 0.08 mm MERCK; 35x2.4 cm; System Äth.-Ee. p.a.20+80; Laufzeit 11.2 h; Laufstrecke 248 mm) aufgetrennt. Extraktion der Zonen mit CH_2Cl_2-Chlf.-Ee. (1+1+1) ergab: 21 mg Oxy-ß-LC ($R_ß$ 0.83); 25 mg dgl. mit wenig unpolarem Material verunreinigt ($R_ß$ 0.83s; $R_ß$ 0.98w≙ $R_{Oxy-ß}$ 1.18); 44 mg (44% d.Einw.) einheitliches Produkt $R_ß$ 1.23 ≙ $R_{Oxy-ß}$ 1.49) vom Fp. 190-95°.

UV (qualitativ): Infl. ca. 39; Endabsorption.

IR: Nr.9049. 3700-1540 cm^{-1}: 3425,3280-3175Infl.,2950, 2857,1730(C=O),1678,1623,1597,1573.

gef.: C 61.36 H 6.18 OCH_3 27.72 (bei 70°/HV getr.).

E 8.2.2 Belichtung von Oxy-ß-lumicolchicin

55 mg in 13 ml Methanol p.a.; c=0.424 l=0.5 (OS)
Belichtung auf der optischen Bank; Glasoptik; Argon.

Rot.: +361.5; +420.5;+883.0

Nach 61.5 h: - 75.6; - 89.8;-165.4

" 70.9 h: " ; " ; " . (Versuchsende)

Die Krist. des Eindampfrückstands aus Ee. ergab 23 mg gelbl. Substanz vom Fp. 147-55°.

Rot.: -39.9; -47.10; --; --; --.

---

* Zur Methodik vgl. Anhang A 3.2

UV: 37.3(3.76)breit; Min.39.0(3.74); IR:Nr.6939.
DSC: Gemisch aus Oxy-ß-LC und einem polareren Stoff (s. E 8.2.3).

E 8.2.3 Braunstein-Oxydation von γ-Lumicolchicin

8 mg γ-LC in 5 ml Benzol abs. wurden mit 172 mg akt. MnO_2 84 h mechanisch geschüttelt.

DSC (SiO_2 G, Äth.-Ee. 20+80): Rß 0.36; 0.49w; 0.59w; 0.74s(γ-LC); 0.87s(Oxy-ß-LC); 1.00s(ß-LC); 1.12; 1.29; 1.40.
Vgl. mit E 8.2.2: 0.86 (Oxy-ß-LC); 0.72.

Mit MnO_2 in Bzl. geschüttelte Proben Colchicin und α-LC enthielten nach gleichen Reaktionszeiten nur Ausgangsmaterial und etwas ß-Lumicolchicin (Raumbeleuchtung).

E 8.2.4 Katalytische Hydrierung von Oxy-ß-lumicolchicin

.1) 30.0 mg Oxy-ß-LC in 5 ml Ee. p.a.; Raney-Nickel; 20°; 748.5 Torr; Mikrohydrierapparatur.

H_2-Aufnahme: 1.89 ml ≙ 1.074 Mol/Mol Oxy-ß-LC in 219 min.
Aus Ee.-Pä.: Fp. 208-12°(Z.).
UV: Infl.35.5(2.85); 36.8(2.95); Infl.42-44(3.95);Min.39.3 (2.70)
IR: Nr. 6685. Bereich 3700 bis 1300 cm^{-1}: 3175(breit), 2967,2857w, 1757(C=O), 1681,1600,1580,1504,1464-1445, 1410,1393,1353,1333.

.2) 32.9 mg Oxy-ß-LC in 5 ml Eisessig p.a.; 10 mg PtO_2; 20°; 748.5 Torr; Mikrohydrierapparatur.

H_2-Aufnahme: 2.08 ml ≙ 1.083 Mol/Mol Oxy-ß-LC in 107 min.
Aus Ee.: Fp. 205-208°(Z.).
UV: Infl.35.6(2.88);36.7(2.94); Infl.42-44(4.06);Min.39.1 (2.76)
IR (Nr. 6704): ident. mit .1).
DSC (ident. mit E 8.2.4.1):
Rß 0.81(violett); Spur 0.43(violett). (Z.Vgl.: Oxy-ß-LC: Rß 0.86)

E 8.2.5 Natriumboranat-Reduktion von Oxy-ß-lumicolchicin

100 mg Oxy-ß-LC [0.24 mMol] in 5 ml Äthanol p.a. wurden mit der Lsg. von 50 mg $NaBH_4$ [0.95 mMol] in 2 ml H_2O vermischt und 24 h stehen gelassen.

DSC: Quantitativer Umsatz zu einer polareren Substanz. Die Lsg. wurde mit verd. Essigsäure neutralisiert und i.V. eingedampft, der Rstd. mit heißem Ee. digeriert, die Lsg. filtriert und mit dem doppelten Volumen Pä. versetzt: 67 mg (66.5%) fbls. Nädelchen, Fp. 193-95°(Z.).

Rot.: +138.3; +157.3; +285.5; +356.4; +505.5

UV: Infl.35.6(2.81);36.7(2.85);Infl.42-44(3.98);Min.39.4 (2.42)

IR: Nr.6849. Bereich 3700-1300 cm^{-1}: 3509scharf, 3165, 2959,2841,2762w,(1742w),1675,1645,1600,1575,1511Infl., 1499,1466-1445,1435,1410,1393,1366,1342Infl.,1325.

$C_{22}H_{27}NO_7$ (417.44) ($C_{22}H_{27}NO_7 \cdot 1/2\ H_2O$ ("426.45")

ber.: C 63.30 H 6.52 (ber.: C 61.90 H 6.62)
gef.: C 62.59 H 6.56 (bei 80°/HV ohne Gewichtsverl.getr.)

gef. akt.H: 0.42% ≙ 1.75 At. aH

E 8.2.6 Tetrahydro-oxy-ß-lumicolchicin aus Dihydro-oxy-ß-lumicolchicin(kat.)

70 mg durch katalyt. Hydrierung (E 8.2.4) hergestelltes Dihydro-oxy-ß-LC wurden wie üblich mit $NaBH_4$ in Äthanol-Wasser reduziert. Ansäuern wurde vermieden.

Aus Ee.-Pä. 64 mg fbls. Substanz vom Fp. 228-30°(Z.).

UV: Infl. 35.6(2.84);36.6(2.87);Infl.42-44(3.95);Min.39.4 (2.50)

IR: Nr.6875. Bereich 3700-1300 cm^{-1}: 3700-3125breit(3450 Max.) (3225Infl.),2967,2857w,1675,1600,1575,1504,1464-1439,1408,1393,1351Infl.,1330.

$C_{22}H_{29}NO_7$ (419.46)

ber.: C 62.99 H 6.97 N 3.34 OCH_3 29.60 CH_3CO 10.26
gef.: C 62.90 H 6.93

Analog hergestelltes Präparat:

gef.: C 62.65 H 6.97 N 3.32 OCH_3 29.20 CH_3CO 10.81(sauer)

gef. akt.H: 0.67; 0.73% ≙ 2.81; 3.06 At.aH.
gef. Molgew.(Campher): 393

DSC: identisch mit dem polaren Nebenprodukt der katalyt. Hydrierung von Oxy-ß-LC ($R_ß$ 0.43)

E 8.2.7 Versuch zur Hydrierung von Dihydro-oxy-ß-lumicolchicin(red.)

31.7 mg reduktiv hergestelltes Dihydro-oxy-ß-LC in 5 ml Ee.p.a.; 11 mg PtO_2; 20°; 748.7 Torr; Mikroapp.

In 327 min. keine H_2-Aufnahme. Die Lsg. enthielt nach DSC Ausgangsmaterial und wenig unpolarere Substanz, nach R_F und Mischchromatogramm in versch. Systemen (Äth.-Ee.20+80,30+70 und 40+60) identisch mit Dihydro-oxy-ß-LC(kat.) (s.E 8.2.4).

E 8.2.8 Acetylierungsversuche

.1) Oxy-ß-lumicolchicin

Die Behandlung mit Ac_2O/Pyridin, Ac_2O/Na-acetat oder Acetonenolacetat/p-Toluolsulfonsäure lieferte Gemische von Ausgangsmaterial und 2 bis 3 unpolareren, nicht identifiz. Produkten, aus denen kein einheitliches Material gewonnen werden konnte.

.2) Dihydro-oxy-ß-lumicolchicin(red.)

Mit Ac_2O/Pyridin bei 20° erhielt ich ein dünnschichtchromatographisch einheitliches (s.u.) Produkt: fbls. Nadeln, Fp. 185-90(Z.). Ausbeute: 90% d.Einw.

IR: Nr. 7001. Bereich 3700-1300 cm^{-1}: 3470scharf,3367scharf, 3115w,2950,2865w,1745-1733(Acetat,angedeut.Aufspalt.), 1645,1600w,1570Infl.,1543,1490,1466,1445Infl.,1435,1412, 1374,1342,1325,1316,1295w. 1245(Acetat);(1263 u.1238 wie im Ausgangsmaterial.).

$C_{24}H_{29}NO_8$ (459.48) (Monoacetat)

ber.: 2 CH_3CO 18.74
gef.: 14.83 (sauer verseift)
gef.: 12.37 (alkalisch)

.3) Tetrahydro-oxy-ß-lumicolchicin

Die Acetylierung mit Ac_2O/Pyridin lieferte ein fbls. dsc einheitliches (s.u.) Produkt vom Fp. 232-36°(Z.). Ausbeute: 60% d.Einwaage.

IR: Nr.7000. Zwischen 3700 und 1190 cm^{-1}: ident. mit .2), jedoch ist die Bande bei 1600 hier schärfer ausgeprägt und die bei 3115 fehlt.

UV: Infl. 35.5; 36.6; Infl.42-43; Min. 38.7

$C_{24}H_{31}NO_8$ (461.50) (Monoacetat)
ber.: 2 CH_3CO 18.66 4 OCH_3 26.88 N 3.04
gef.: CH_3CO 13.06 OCH_3 25.38 N 2.88

Tab. E 8-1

Dünnschichtchromatographische Daten (SiO_2 G,Äth-Ee. 20+80)

Substanz	R_β
Oxy-ß-LC	0.90
Dihydro-oxy-ß-LC(red.)	0.58
" " " " " -Acetat	1.08
Dihydro-oxy-ß-LC(kat.)	0.88
Tetrahydro-oxy-ß-LC	0.43
" " " " -Acetat	1.00

E 8.2.9 Säurezersetzung von Dihydro-oxy-ß-lumicolchicin(red.)

Eine Spatelspitze redukt. hergestelltes Dihydro-oxy-ß-LC wurde knapp in heißem Äthanol gelöst; nach Zugabe von ebensoviel siedender 1n HCl wurde kurz aufgekocht und nach 3 h mit Bicarbonat neutralisiert.

Der Chlf.-Extrakt ergab aus Ee. eine gelbliche Substanz vom Fp. 158...175°.

UV: 36.9; Infl.42-44

IR: Nr.7007. Bereich 3700-1540 cm^{-1}: 3450-3225breit,2967, 2780-2440Infl., 1761(C=O),1675(Amid),1600,1575. Vgl. Dihydro-oxy-ß-LC(kat.).

DSC: Gemisch; R_β-Wert des Hauptbestandteils ident. mit dem von Tetrahydro-oxy-ß-LC. Daneben ein unpolareres Produkt in geringerer Konzentration.

E 8.2.10 Reduktion von Oxy-ß-lumicolchicin zu ß-Lumicolchicin

Eine Spatelspitze Oxy-ß-LC wurde in 1 ml gesättigter KJ-Eisessig-Lsg. (p.a.) aufgelöst; nach Zugabe von 1 ml Wasser wurde die Lsg. ca. 1 min. knapp zum Sieden erhitzt. Starke Jodausscheidung gegenüber Blindprobe.

Der Chlf.-Extrakt ergab außer Jod als einziges Produkt (DSC) ß-LC vom Fp. 175°; Misch-Fp. mit gleich behandeltem ß-LC (keine Jodausscheidung) vom Fp. 180° ohne Depression. Beide Präparate waren nach DSC (Mischchromatogramm), Rotation, UV- und IR-Spektrum (Nr.9602,9600) identisch miteinander und mit ß-LC.

Beide Dihydro-oxy-ß-lumicolchicine und Tetrahydro-oxy-ß-LC ergaben ebenfalls intensive Jodausscheidung beim Erhitzen mit KJ/Eisessig.

E 8.2.11 Thermische Zersetzung von Oxy-ß-lumicolchicin

Wenige mg Substanz wurden unter Argon zum Schmelzen erhitzt und dsc untersucht. Trennsystem: SiO_2 G, Äth.-Ee. 20+80.

a) Gerade zum Schmelzen erhitzt:

$R_ß$ 0...1.1 (grauer Streifen); 0.86 (Oxy-ß-LC); 0.96 (rotbraun; ß-LC?); 1.10-.11 (rötlich); 1.24-.26 (gelb)

b) Nach dem Schmelzen noch 10 sec. erhitzt:

$R_ß$ 0...1.1 (grauer Streifen); 1.11 (rötl.); 1.24 (gelb); 1.31(rötl.)

(Colchicin nicht nachweisbar; daher fraglich, ob $R_ß$ 0.96 mit ß-LC identisch)

Anhang

A 1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

A 1.1 Substanzen

α-LC	α-Lumicolchicin
ß-LC	ß-Lumicolchicin
γ-LC	γ-Lumicolchicin
LC A	Lumicolchicein A
LC B	Lumicolchicein B

A 1.2 Lösungsmittel

Ac.	Aceton (dest. oder p.a. MERCK)
Ac_2O	Acetanhydrid p.a. MERCK
Ä.	Diäthyläther (über Na dest.)
Äth.	Äthanol (unvergällt, ca. 96% oder p.a. MERCK)
Bzl.	Benzol (über Na dest.)
Chlf.	Chloroform (DAB 6, über $CaCl_2$ dest. oder p.a.MERCK)
DMSO	Dimethylsulfoxyd (SCHUCHARDT;Reinigung s. S. 195)
Ee.	Essigsäureäthylester (dest.)
Eg.	Eisessig (p.a.MERCK)
Meth.	Methanol (dest.)
Pä.	Petroläther Kp.40-60° (über $CaCl_2$ dest.)
THF	Tetrahydrofuran (peroxydfrei)

A 1.3 Allgemeine Abkürzungen

dest.	destilliert
DSC	Dünnschicht-Chromatographie, -Chromatogramm (s.A 3.1)
dsc	dünnschichtchromatographisch
Einw.	Einwaage
fbls.	farblos
Fp.	Schmelzpunkt (s. A 2.4)
Fz.	Fluoreszenz unter Analysenlampe HANAU (Q 81, 365mμ)
getr.	getrocknet
HCC	horizontale Chromatographie im Cellophanschlauch (s. A 3.2)
HV	Hochvakuum, mindestens 10^{-2}Torr (bei Trocknungen Gegenwart von P_2O_5)
IR	Infrarot-Spektrum (s. A 2.1)
i.V.	im Wasserstrahlvakuum (bei Trocknungen über $CaCl_2$)
krist.	kristallisiert, kristallin
Krist.	Kristallisation, Kristalle
Kp.	Siedepunkt
lösl.	löslich
Lsg.	Lösung
Nd.	Niederschlag
NMR	Kernresonanz-Spektrum (s. A 2.5)
Rot.	spezifische optische Drehung (s. A 2.3)
Rstd.	Rückstand
Temp.	Temperatur
umkrist.	umkristallisiert
UV	Ultraviolett- oder sichtbares Spektrum (s.A 2.2)
Z.	Zersetzung

A 2 Bestimmung der physikalischen Daten

A 2.1 Die Infrarot-Spektren wurden in einem BECKMAN IR 4-Gerät gemessen; wenn nichts anderes angegeben, an KBr-Preßlingen. NaCl-Prisma. Bandenangabe in der Einheit der Wellenzahl [cm^{-1}].

A 2.2 Die Ultraviolett-Spektren wurden in einem BECKMAN DK 2 oder BAUSCH u.LOMB spectronic 505 gemessen. Beide Geräte sind selbstregistrierend. Wenn nichts anderes angegeben ist, diente Methanol als Lösungsmittel. Schichtdicke: 10 mm.

Im Text sind die Maxima (unterstrichen), Minima (Min.) und Inflexionen (Infl.) der Absorptionskurven in der Einheit der Wellenzahl $\bar{\nu}$ [$x10^3 cm^{-1}$] angegeben. Dahinter stehen in Klammern () die zugehörigen $\log\varepsilon$-Werte. Zur Berechnung von $\log\varepsilon$ im Falle des α-Lumicolchicins, des Lumicolchiceins A und ihrer Derivate wurde stets das berechnete monomere Molekulargewicht eingesetzt.

A 2.3 Die optische Drehung wurde bei bis zu fünf verschiedenen Hg-Linien im lichtelektrischen Polarimeter ZEISS LEP N1 gemessen.

Standardbedingungen: ca. 10 mg* Substanz in 1.0 ml $CHCl_3$ p.a. MERCK (ca. 1% Äthanol enthaltend); 1 dm-Rohr** (l=1); Zimmertemperatur (20-24°C). Da die spezifische Drehung innerhalb eines engen Konzentrationsbereichs nur wenig konzentrationsabhängig ist, wird die Konzentration nur angegeben, wenn sie außerhalb des Bereichs c=0.8 bis 1.2 g/100 ml liegt. Meßgenauigkeit des Geräts: ± 0.005° bei Probendurchlässigkeiten bis zu etwa 1% (99% Absorption) [1].

Die Reihenfolge der spez. Drehwerte im Text bezieht sich auf die Messung bei den Wellenlängen (Hg-Linien):

577.9 ±0.1 mμ***	(2 Linien: 576.9; 579.1 mμ)
546.07±0.03	(Einfachlinie)
435.7 ±0.05	(3 Linien: 433.9;434.8;435.8 mμ)
405.1 ±0.1	(4 Linien: 398.4;404.7;407.8;410.8 mμ)
365.4 ±0.1	(3 Linien: 365.0;365.5;366.3 mμ)

---

* Genauigkeit der Einwaage: ± 0.1 mg

** Die durch Spannung an den Deckplättchen verursachte Eigendrehung der Rohre wurde stets durch Blindmessung eliminiert.

*** Unbestimmtheit des Wellenlängenschwerpunktes (Maximalabweichung) [1].

Die Linie 546 mμ ist wegen ihrer Intensität und spektralen Reinheit für Eich- und Vergleichszwecke besonders geeignet.

Zum Vergleich mit älteren Arbeiten war es in einigen Fällen notwendig, die spez. Drehung bei der Natrium D-Linie zu bestimmen. Dies geschah entweder durch Messung mit einem ZEISS Halbschattenpolarimeter mit Na-Dampf-Lampe oder durch Berechnung nach der ersten Näherung des DRUDEschen Ansatzes für die normale Rotationsdispersion [1]:

$$[\alpha]_{589_{ber.}} = \frac{\frac{[\alpha]_{578}}{[\alpha]_{546}-[\alpha]_{578}} \cdot [\alpha]_{546}}{\frac{[\alpha]_{578}}{[\alpha]_{546}-[\alpha]_{578}} + 1.3727}$$

Wenn in der Reihe der spezifischen Drehwerte einige Werte nicht angegeben und durch ...; --; --; --;... ersetzt sind, dann war die Absorption der Probelösung bei den betreffenden Wellenlängen so groß, daß eine Messung nicht möglich war.

A 2.4 Die Schmelzpunkte wurden auf einem KOFLER-Mikroskop-Heiztisch mit eingebauter Fadenkorrektur-Vorrichtung gemessen.

A 2.5 Die Kernresonanz-Spektren wurden mit einem VARIAN A 60 bei 60 MH_z mit Tetramethylsilan als innerem Standard gemessen. Lösungsmittel: $CDCl_3$ oder Hexadeuterodimethylsulfoxyd.

A 2.6 Die Elementar- und Gruppenanalysen sowie die Molekulargewichtsbestimmungen nach RAST wurden von der Fa. A.BERNHARDT, Mülheim/Ruhr, ausgeführt.

Alle Substanzen wurden vorher im Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet; sofern es ihre thermische Stabilität zuließ, bei erhöhter Temperatur (60, 80 oder 110°).

Die berechneten Analysenwerte wurden - soweit möglich - den "Prozenttabellen organischer Verbindungen" von H.GYSEL, Birkhäuser, Basel 1951, entnommen.

A 3 Spezielle Arbeitsmethoden

A 3.1 Dünnschicht-Chromatographie

Meine Arbeitsweise bei der dünnschichtchromatographischen (dsc) Analyse folgte im wesentlichen der von E.STAHL und den Arbeitsanleitungen der Firmen DESAGA, Heidelberg, und MERCK, Darmstadt. Literaturübersicht in [2,3,4].

Die gläsernen Trägerplatten wurden anfangs mit Hilfe eines selbstgebauten [5], später mit einem Streichapparat der DESAGA* beschichtet**.

Adsorbenzien: Kieselgel G oder Aluminiumoxid G MERCK.
Schichtdicke: ca. 0.275 mm im feuchten Zustand.
Plattengröße: 100x200 bzw. 50x200 mm
Aktivierung : 1 bis 2 h bei 120°C.
Aufbewahrung: im Exsiccator über $CaCl_2$.

Die Substanzen wurden in der Regel in $CHCl_3$ gelöst und mit feinen Glaskapillaren oder Mikropipetten aufgetragen.

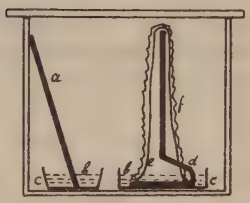
Startflecken: bis zu ca. 2 mm Ø.
Startlinie : 15 mm vom unteren Rand der Platte entfernt
Eintauchtiefe: ca. 5-7 mm
Frontlinie : 115 mm vom unteren Rand der Platte.
Laufstrecke : 100 mm.
Fließmittel: Gemische von Äthanol und Äthylacetat p.a. oder $CHCl_3$ und Äthylacetat p.a. und andere.

Als Trennkammer diente ein gläsernes Aquarium mit geschliffenen Rändern und einer 6 mm starken Spiegelglasplatte als Deckel(Abb. A-1). Da stets zusammengesetzte Lösungsmittelsysteme benutzt werden mußten, wurde durch lösungsmittelgetränkte Filterpapier- und Wattestreifen für die nötige "Kammersättigung" gesorgt. Auf diese Weise kann man der Frontalanalyse des Fließmittelgemischs einerseits und der unterschiedlichen Verdunstung der Komponenten andererseits begegnen. Beide Effekte beeinflussen - besonders bei aus Komponenten stark verschiedener Polarität zusammengesetzten Fließmitteln - mit der Zusammensetzung des Fließmittels auch

---

* ** DESAGA Katalog-Nr. 611; Typ DS 200/0.3; DBPa.
Das Gießen oder Streichen von - insbesondere dickeren - Adsorbens-Schichten lieferte in bezug auf Trennschärfe und Schichtdicke der Platten schlecht reproduzierbare Ergebnisse.

die Dauer des Substanztransports und damit schließlich die R_F-Werte [6,7,8].



a Platte
b Fließmittel
c Glastrog
d Gestell aus Glasstab
e Filterpapier
f Watte

Abb. A-1

Kammer für die Dünnschicht-Chromatographie

Abb. A-1

Nach der Entwicklung wurden die Platten schnell im warmen Luftstrom getrocknet, um eine weitere Wanderung der Substanzen zu verhindern, und noch warm mit einer gesättigten Lösung von $SbCl_3$ in trockenem $CHCl_3$ oder $SbCl_5$ in CCl_4 aus einem Zerstäuber* angesprüht. Die auftretenden Flecken wurden notiert und die Platte ca. 5 min. auf 100-110° erhitzt. Dabei traten z.T. starke Farbänderungen auf. Einige Substanzen wurden überhaupt erst nach der Hitzebehandlung sichtbar, vor allem, wenn sie in nur geringer Konzentration vorlagen.

Bei der Auswertung der Platten bewährte sich, insbesondere zur Erkennung schwacher Flecken, außer der langwellig emittierenden UV-Analysenlampe ein Leuchttisch (Leuchtstoffröhre hinter Mattglas), der es erlaubte, die Platten im Durchlicht und von der Rückseite her zu betrachten.

Unter standardisierten Bedingungen ist für jede Substanz neben der Farbreaktion mit dem Sprühreagenz ein bestimmter R_F-Wert charakteristisch:

$$R_F = \frac{\text{Distanz:Start — Fleckenschwerpunkt}}{\text{Distanz:Start — Lösungsmittelfront}}$$

* Besser als mit Königswasser gelingt die Reinigung der Zerstäuber durch Baden in Seignettesalz-Lösung.

Als Leitgemisch lief auf jeder Platte (nach unbefriedigenden Versuchen mit p-Nitrosodimethylanilin, Sudanrot, Buttergelb u.a. chemisch von den hier untersuchten Substanzen verschiedenen Leitfarbstoffen) ein Gemisch aus Colchicin, α-, ß-, und γ-Lumicolchicin mit. Als Bezugssubstanz beim Vergleich zwischen verschiedenen Chromatogrammen diente das ß-Lumicolchicin:

$$R_{ß(x)} = \frac{R_{F(x)}}{R_{F(ß\text{-}LC)}}$$

Die Nachweisgrenze* bei $SbCl_3$-Färbung und Fleckengrößen bis zu 7 mm** liegt für

α-Lumicolchicin unter 0.3 γ pro Fleck,
ß-Lumicolchicin " 0.2 γ " " ,
γ-Lumicolchicin " 0.5 γ " " ,
Colchicin " 0.5 γ " " .

Gewöhnlich wurden etwa 5-50 γ Substanz pro Startfleck aufgetragen. Bei größerer Beladung der Schicht wird das Chromatogramm durch "Schwanz"-Bildung unscharf [8]. Dieser Effekt mußte jedoch hingenommen werden, wenn es nötig war, kleine Mengen einer Substanz neben sehr großen einer anderen zu erkennen bzw. ihre Anwesenheit auszuschließen.

Von unbekannten Substanzen wurden daher stets sowohl kleine wie größere Mengen auf dieselbe Platte aufgetragen. Erstere ergaben kleine scharfe Flecken, zur Ermittlung des R_F-Wertes geeignet, letztere erlaubten eine Aussage über die Reinheit der Substanz.

Zur Identifizierung der Substanzen wurde häufig die "Mischprobe" herangezogen: Zwei oder mehrere auf Grund von Vorversuchen (R_F- und Rß-Werte, Färbung und evtl. Fluoreszenz im UV-Licht) wahrscheinlich identische Substanzen wurden vermischt und zusammen chromatographiert, in kritischen

---

* vgl. Fußnote auf S.20

** Diese Fleckengröße ergab sich aus der Verwendung von Mikropipetten; sie ist bis zu 10mal kleiner, wenn Kapillaren benutzt werden. Wegen der größeren Substanz- bzw. Farbdichte der dabei entstehenden Flecken liegt die Nachweisgrenze dann entsprechend tiefer.

Fällen mehrfach nebeneinander, in verschiedenen Mengenverhältnissen und in verschiedenen Fließmitteln, evtl. auch noch auf verschieden aktiven Platten oder verschiedenen Adsorbenzien.

Die Aktivität der Kieselgel G-Schichten soll etwa der von standardisiertem Al_2O_3 ("MERCK") entsprechen [2], d.h. II/III nach der BROCKMANNschen Aktivitätsskala. Sie ist jedoch stark abhängig von der Luftfeuchtigkeit, fällt nach der Aktivierung bei 120° auch im Exsiccator ab und wird erst nach einigen Tagen ungefähr konstant. Außerdem hängt sie offenbar, ebenso wie die Haftfestigkeit der Schicht auf der Trägerplatte, von der Zeitspanne ab, die zwischen Anrühren und Verstreichen vergeht (2-4 min.). Selbst bei bestmöglicher Standardisierung aller genannten Bedingungen sind die Eigenschaften der Adsorptionsschicht aber schließlich noch von Eigenheiten der verwendeten Chargen abhängig (Kieselgel G u. Aluminiumoxid G "MERCK") (vgl. auch [7]). Wenn gute Reproduzierbarkeit der R_F-Werte angestrebt wird, empfiehlt es sich daher, Adsorbenzien der gleichen Herstellungsnummer zu verwenden.

Besonders aktive Platten mit hoher Trennschärfe erhält man, wenn die Platten kurz vor der Entwicklung nachaktiviert werden (15 min. bei 110°). Chromatogramme auf solchen Platten ergeben so kleine, scharfbegrenzte Flecken (ca. 1 mm ∅), daß ein Gemisch wie das des Colchicins mit den drei Lumicolchicinen bereits nach 50 mm Laufstrecke (der Front) und damit weniger als der halben Laufzeit* einwandfrei aufgetrennt ist.

Zur Reproduktion der R_F-Werte ist es, wenn Fließmittelgemische verwendet werden, nötig, für jedes Chromatogramm frisches Fließmittel in die Trennkammer zu geben. Bei Äthanol-Essigester-Gemischen spielen zwei Effekte eine Rolle. Äthanol ist polarer als Essigester, letzterer hat aber bei Zimmertemperatur einen etwa doppelt so hohen Dampfdruck wie

* Tatsächlich ist die Laufzeit noch kleiner, da mit der Entfernung vom Start die Wanderungsgeschwindigkeit der Fließmittelfront geringer wird.

das Äthanol. Werden also in kurzer Zeit mehrere Platten im gleichen System entwickelt, so wird dieses durch Verarmung an Äthanol unpolarer; steht das Fließmittel dagegen längere Zeit unbenutzt in der nicht absolut dichten Trennkammer, so wird es wegen der bevorzugten Verdunstung des Essigesters polarer. Diese Effekte lassen sich an Hand der Brechungsindices verfolgen. Läßt man stets die nötigen Vergleichssubstanzen mitlaufen, dann spielt die genaue Zusammensetzung des Systems natürlich nur eine untergeordnete Rolle.

Unter genau definierten Bedingungen bestimmte R_F-Werte (Mittelwerte aus fünf Platten einer Charge) für einige wichtige Verbindungen sind in Tabelle A-1 wiedergegeben.

Die beschriebene Färbemethode mit Antimontrichlorid* liefert in einigen Fällen für die Konstitution der betreffenden Stoffe charakteristische Färbungen. Colchicin, Colchicein, Isocolchicin, Demecolcin, Allocolchicin und Allocolchicein geben hellgelbe Flecken, die unter der Analysenlampe bronzefarben fluoreszieren**. Die Photoprodukte des Colchicins, Colchiceins, Isocolchicins und Demecolcins sowie ihre Derivate ergeben dagegen Färbungen, die zwischen braunrot und violett liegen. γ-Lumicolchicin** fluoresziert bläulich unter der UV-Lampe.

Anfärbung mit Phosphormolybdänsäure in Äthanol [9,10a] ergibt bei Colchicin und Colchicein gelbe Flecken mit gelbgrüner Fluoreszenz, bei den Lumicolchicinen braune Flecken. Modifiziertes DRAGENDORFF-Reagens [9,10b] (Wismutsubnitrat/KJ/Eg.) liefert rötliche bis orange Flecken bei Colchicin, Colchicein und den Lumicolchicinen. Beide Reagenzien färben die Alloverbindungen nicht. Außerdem sind sie bei weitem nicht so empfindlich wie $SbCl_3$. Zur Intensivierung der $SbCl_3$-Färbung bewährte sich das Nachsprühen*** mit salzsau-

---

* Antimonpentachlorid ergibt kräftigere, meist graubraune, aber in der Färbung uncharakteristische Flecken.

** Colchicin und γ-LC fluoreszieren bereits vor dem Ansprühen mit $SbCl_3$ auf der trockenen Platte. Zu kräftiges Anfärben oder zu langes Erhitzen löscht die Fluoreszenz.

*** Die Platte darf anschließend nicht mehr erhitzt werden, da sich sonst die gesamte Schicht braun verfärbt.

Tabelle A-1

Dünnschichtchromatographische Daten einiger Colchicin-Derivate unter definierten Bedingungen

Mittelwerte aus 5 Platten einer Charge, bei 120° aktiviert, 5 Tage alt, über $CaCl_2$ aufbewahrt.

Adsorbens: SiO_2 G MERCK
Fließmittel: Äthanol-Essigester p.a.MERCK 20+80
Kammerinnentemperatur: 21-22°C; "Kammersättigung"
Laufzeit: 31.5 min.± 1.5 min.
Laufstrecke des Fließmittels: 100 mm
Färbung: $SbCl_3$/Chlf.

Substanz	R_F	R_β
Colchicin	0.180±0.01*	0.300±0.02
α-Lumicolchicin	0.345±0.005	0.573±0.01
ß-Lumicolchicin	0.603±0.005	1.000±0
γ-Lumicolchicin	0.450±0.01	0.745±0.02
Colchicein	0.0	0.0
Lumicolchicein A	0.417±0.005	0.690±0.01
Lumicolchicein B	0.533±0.02	0.885±0.04
Isocolchicin	0.140±0.01	0.232±0.02
Demecolcin	0.120±0.01	0.200±0.02
Dihydro-α-LC	0.380±0.01	0.630±0.02
Dihydro-ß-LC	0.685±0.01	1.135±0.03
Dihydro-γ-LC	0.570±0.01	0.950±0.03
Tetrahydro-ß-LC	0.550±0.01	0.915±0.03
Tetrahydro-LC B (Desmethyl-tetrahydro-ß-lumicolchicin)	0.485±0.01	0.805±0.02
bis-Aldehyd aus ß-LC	0.590±0.01	0.978±0.03
bis-2.4-Dinitrophenyl-hydrazon d.bis-Aldehyds	0.860±0.01	1.425±0.03
Desmethyldihydro-ß-LC	0.590±0.01	0.978±0.03
Oxy-ß-lumicolchicin	0.540±0.01	0.897±0.03
Dihydro-oxy-ß-LC(red.)	0.350±0.01	0.580±0.02
Dihydro-oxy-ß-LC(kat.)	0.530±0.01	0.880±0.03
Tetrahydro-oxy-ß-LC	0.260±0.01	0.432±0.02

* M.BRENNER u.Mitarb.[7] geben auf Grund umfangreicher Versuchsreihen mit Substanzen verschiedener Stoffklassen einen Mittelwert von $\overline{SR_F}$= 0.016 für die Standardabweichung der R_F-Werte an.

rer 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung [11a]. Dieses Verfahren eignet sich besonders zur Erkennung geringer Mengen γ-LC, das mit $SbCl_3$ meist nur eine hellbraune Färbung annimmt, und zum Nachweis von Benzophenon. Zum Nachweis von Benzpinakon diente alkalische Triphenyltetrazoliumchlorid-Lösung [11b]. Maleinsäureanhydrid wurde mit Jod/Chlf. oder Hydroxylaminhydrochlorid und $FeCl_3$ (nach [11c] oder [12]) sichtbar gemacht.

Zur Dokumentation der Chromatogramme wurden verschiedene Verfahren verwendet:

1) Fixierung der Schicht durch Besprühen mit UHU-Alleskleber in Essigester oder NEATAN MERCK in Methanol. Bekleben der fixierten Platte mit farbloser Selbstklebefolie* und Abziehen der an der Folie haftenden Adsorptionsschicht unter Wasser. Nach dem Trocknen auf Filterpapier Aufziehen auf Schreibpapier.

2) Farbphotographie mit AGFACOLOR-Umkehrfilm CK 20.

3) Kontaktkopie der fixierten Platte im Durchlicht auf weiches Bromsilberpapier, von der im Kontaktverfahren ein ausreichend scharfes, seitenrichtiges Positiv angefertigt werden kann.

A 3.2 Horizontale Chromatographie im Cellophanschlauch

Diese neue Methode (abgekürzt: "HCC"), die von DAHN und FUCHS [13] eingeführt worden ist, erlaubt eine einfach ausführbare Trennung von Gemischen organischer Substanzen im 50-300 mg-Maßstab mit geringerem Arbeitsaufwand und Lösungsmittelverbrauch als die vertikale Säulenchromatographie. Vor allem ist die Trennwirkung bei der HCC größer als bei der Elutionschromatographie, weil der waagerechte, auf Kapillarität beruhende Fließmitteltransport die Verwendung sehr feinkörniger Adsorbenzien (z.B. Kieselgel unter 0.08 mm z.Chrom. "MERCK") gestattet, wie sie auch für die Dünnschichtchromatographie gebraucht werden. Der Trennerfolg wird ferner verbessert durch die Anwendung eines sehr klei-

* Geeignet ist d-c-fix-Folie oder Spezialselbstklebeband CMC 10N (Hostaphan), 150mm breit (Fa.Klebetechnik, Düsseldorf), das besonders licht- und wärmebeständig ist und nicht schrumpft.

nen Verhältnisses: Menge Substanz/Menge Adsorbens (ca. 1/1000). Die HCC ist ebenso wie die DSC eine Entwicklungschromatographie. Bei Verwendung gleicher Adsorbenzien und Fließmittel liefert die HCC daher im vergrößerten Maßstab ein nahezu gleiches Trennergebnis wie die DSC, d.h. die einzelnen Zonen der waagerechten Säule haben ungefähr die gleichen R_F-Werte wie die Flecken auf der Dünnschichtplatte. Die Identifizierung der Zonen wird dadurch außerordentlich erleichtert.

Anstelle des von den genannten Autoren beschriebenen Fließmitteltanks benutzte ich mit gutem Erfolg die in Abb. A-2 skizzierte improvisierte Glasapparatur. Der Fließmittelbehälter ist durch eine Schliffverbindung in zur Zeichenebene senkrechter Richtung schwenkbar. Dadurch kann die Höhendifferenz zwischen Flüssigkeitsspiegel und Säulenachse reguliert werden.

Mit Äthanol-Äthylacetat 20+80 als Fließmittel beträgt die für eine Laufstrecke von 260 bzw. 270 mm erforderliche Versuchszeit bei einer 244g-Säule (34 mm Ø) ca. 17 h, bei einer 43g-Säule (16 mm Ø) ca. 9 h.

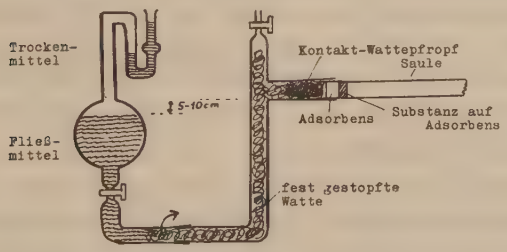


Abb. A-2

Apparatur zur horizontalen Chromatographie im Cellophanschlauch

Abb. A-2

Zur Identifizierung der Zonen wurde die Cellophanhaut* der entwickelten Säule aufgeschlitzt (gut gestampfte Säulen lassen sich auch ohne Hülle bequem handhaben), unter der UV-Analysenlampe inspiziert und sorgfältig in saugfähiges Chromatographie-Papier eingewickelt. Nach ca. 10 min. Kontaktzeit wurde das Papier mit Antimonchlorid angefärbt ("Kontaktabzug"). Entsprechend den auf dem Papierstreifen sichtbar gewordenen Zonen wurde die Säule dann zerschnitten und fraktionsweise aufgearbeitet.

A 3.3 Belichtungsapparaturen

A 3.3.1 Optische Bank

Zur Belichtung im Mikro- oder halbpräparativen Maßstab (ca. 1 bzw. 100 mg Substanz) unter spektroskopischer oder polarimetrischer und dünnschichtchromatographischer Kontrolle wurden verschiedene, aber im Aufbau bis auf die Küvettenhalterung identische optische Bänke** benutzt. Als Lichtquelle diente stets ein Hg-Hochdruckbrenner PHILIPS HP 125 W in einem mit einem Abzugsrohr versehenen Lampenhaus. Auf beiden Seiten des mit kreisförmigen Fenstern versehenen Lampenhauses und jeweils gleich weit von der Lampe entfernt sind auf einer kalibrierten Schiene identische Linsensysteme montiert. Der Aufbau der für die polarimetrischen Versuche verwendeten Anlage mit Glasoptik ist in der Abb. A-3 maßstäblich wiedergegeben. Bei der mit Quarzoptik versehenen Anlage haben die Linsen nur 40 mm Ø; hier ist kein Wärmefilter zum Schutz der Optik notwendig.

Die Wärmefilter (Fa. SCHOTT u.Gen.,KG 1, 2 mm dick) sind für Frequenzen oberhalb $33 \times 10^3 cm^{-1}$, die zylindrischen Küvetten (HELLMA) vom Typ OS (optisches Spezialglas) oberhalb $30.3 \times 10^3 cm^{-1}$ und die vom Typ QU (Quarzglas Ultrasil) oberhalb 50.0 undurchlässig (vgl. Abb. A-5).

Außer bei Verwendung der zylindrischen 0.1 dm-Küvetten und den spektroskopischen Versuchen wurden die Lösungen

---

* Dialysierschlauch der KALLE AG, Wiesbaden-Biebrich.

** Bauteile von Fa. SPINDLER u.HOYER, Göttingen.

während der Belichtung mit Hilfe eines in Glas eingeschmolzenen, schwach gekrümmten Eisenstäbchens (ca. 10 mm lang) durchmischt, das durch einen außerhalb der Küvette auf einer Kreisbahn rotierenden Permanentmagneten angetrieben, eine elliptische Bahn entlang der Küvettenwand beschreibt.

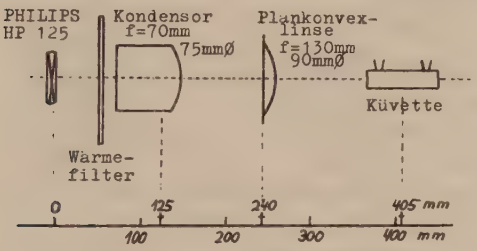


Abb. A-3

Aufbau der optischen Bank mit Glasoptik (schematisch)

Abb. A-3

Die aus Messing gefertigten Küvettenhalter in Form einseitig längsgeschlitzter Hohlzylinder können aus den Halteklammern der optischen Bank herausgenommen und zur Rotationsmessung mitsamt der Küvette in das Polarimeter eingefahren werden; wegen ihres niedrigen Schwerpunkts sind sie kippsicher.

A 3.3.2 Tauchlampenapparaturen

Apparatur I

Zur Darstellung des α-Lumicolchicins benutzte ich eine mit zusätzlichem Filterschacht ausgerüstete, sonst aber prinzipiell den im Hause gebräuchlichen [14,15] Tauchlampenapparaturen gleichende Apparatur (Abb. A-4) aus SOLIDEX-Glas (vgl. Abb. A-5) mit einem Fassungsvermögen von 125 bis ca. 300 ml Reaktionslösung. Die Durchmischung des Belichtungsgutes erfolgte durch Begasung mit Argon über die Fritte a. Die schwarze Kunststoffkappe b im Filterschacht schützte das sich am Boden des äußeren Mantelgefäßes absetzende Be-

lichtungsprodukt vor weiterer Bestrahlung.

Schichtdicken:

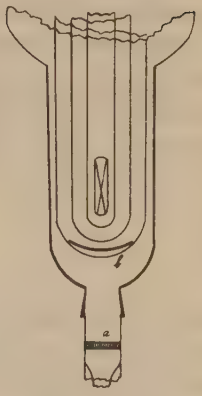
Reaktionslösung (äußerster Schacht): 4 mm,

Filterlösung: 10 mm,

Kühlwasser: 9.5 mm.

Als Filterlösung (vgl. Abb. A-5) diente eine - intern als "Rappoldt Nr. 9" bezeichnete - Lösung von 3 g $Pb(NO_3)_2$ und 650 g $NaBr \cdot 2\,H_2O$ im Liter Wasser (Lsg.Nr.9 in [16]), die für Frequenzen oberhalb 30×10^3 cm^{-1} undurchlässig ist und auch nach mehrwöchiger Belichtung noch keine Veränderung ihrer Absorptionseigenschaften zeigt.

Lichtquelle: Hg-Hochdruckbrenner PHILIPS HP 125 W [14].



Belichtungsapparatur mit Lichtfilterschacht und Einrichtung zum Absaugen des Reaktionsprodukts (Teilansicht)

Abb. A-4

Abb. A-4

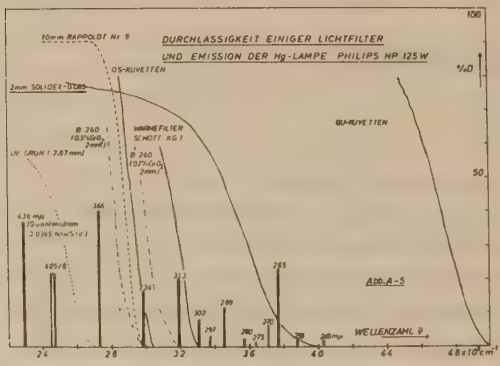


Abb. A-5

Apparatur II

Für alle anderen Belichtungen im präparativen Maßstab verwendete ich eine wahlweise mit SOLIDEX- oder Quarz-Lampenschacht ausrüstbare Tauchlampenapparatur mit seitlich eingeschmolzener Begasungsfritte und flachem Boden, der magnetisches Rühren gestattet.
Fassungsvermögen: 175-500 ml
Lichtquelle: PHILIPS HP 125 W [14]

Apparatur III*

Diese - ebenfalls nach dem Tauchlampenprinzip aufgebaute - Apparatur wurde nur für die Belichtung eingefrorener Lösungen bei der Temperatur flüssigen Stickstoffs verwendet.

Als Lichtquelle diente ein wassergekühlter Quarzschacht (a, 27 mm Ø) mit PHILIPS HP 125 W-Lampe, umgeben von einem gläsernen Dewargefäß (b, 50 mm Ø, 38 mm lichte Weite). Die Ar-gesättigte Lösung der zu bestrahlenden Substanz befand sich in ca. 1.5 mm dicker Schicht zwischen zwei ineinander gesteckten SOLIDEX-Schächten (c und d), deren äußerer (d, 74 mm Ø, 68 mm lichte Weite) in ein Gefäß mit flüssigem N_2 eintauchte. Der Raum zwischen b und c wurde während der Belichtung mit N_2 begast, um Kondensation von Luftfeuchtigkeit zu vermeiden. Die Temperatur im Raum zwischen a und b betrug +8 bis 10°C, zwischen b und c weniger als -100°C. Der Ringspalt zwischen c und d wurde mit Textilklebeband abgedichtet.

A 3.3.3 Automatische Halbmikro-Apparatur zur Registrierung von Gasaufnahmen

Zur Photooxydation kleiner Substanzmengen unter automatischer Registrierung des Gasverbrauchs diente eine von Herrn Eisfeld und mir eigens zu diesem Zweck konstruierte Halbmikro-Apparatur, die auch zur Hydrierung oder zur Messung von Gasabgaben geeignet ist.

---

* Im wesentlichen nach Angaben von Herrn F.SCHALLER aufgebaut.

Der Substanzbedarf dieser Anlage beträgt nur 10^{-2} bis 10^{-4} Mol in 5-25 ml Lösungsmittel. Sie zeichnet sich vor anderen Apparaturen zur Messung von Gasaufnahmen während der Belichtung vor allem durch das Fehlen einer - meist störungsanfälligen und häufig undichten - Gaskreislauf-Pumpe aus. Statt einer solchen Pumpe besorgt in dem als flacher, liegender Zylinder ausgebildeten, gläsernen und nur bis zur Hälfte mit Reaktionslösung beschickten Belichtungsgefäß (Ausmaße z.B. 5 mm Dicke, 50 mm Ø) ein an der Grenzfläche Gas/Lösung um eine horizontale Achse rotierender teflonummantelter Magnetrührstab die Sättigung der Lösung mit dem Gas. Der Rührstab wird durch einen außerhalb des Gefäßes auf der Achse eines regelbaren Elektromotors rotierenden Permanentmagneten angetrieben. Das Gefäß hängt in einer von thermostasiertem Wasser durchflossenen Quarzküvette und steht durch einen Schliffansatz in Verbindung mit der ebenfalls thermostasierten Gasbürette. Direkt vor der Küvette - und ebenso wie diese auf einer kleinen optischen Bank montiert - befindet sich die Lichtquelle (HP 125 W im offenen Quarzrohr oder OSRAM Na-Dampflampe 25 W), dahinter ein sphärischer Reflektor (Glas, versilbert). Der Quantenstrom der Lampe wird bei dieser Anordnung zu etwa 30% ausgenutzt. Die Registrierung des Gasverbrauchs geschieht in der Weise, daß bei Unterdruck im System über ein Kapillarmanometer mit Photozelle ein Motor eingeschaltet wird, der über einen Spindelantrieb (50 cm-Spindel) das Niveaugefäß bis zur Wiederherstellung des ursprünglichen Drucks anhebt. Die Rotation der Spindel wird als Maß des Gasverbrauchs über eine "elektrische Welle" auf einen empfindlichen Bandschreiber übertragen. 10^{-4} Mol Gasverbrauch sind noch gut registrierbar. Als Sperrflüssigkeit dient Aliphatin (Kp. 190-230°), das nur geringe Viskosität und einen bei Zimmertemperatur vernachlässigbaren Dampfdruck besitzt.

A 3.4 Mikro-Hydrierapparatur

Zur Hydrierung im Mikromaßstab (10^{-4} Mol) benutzte ich

eine von uns verbesserte Apparatur nach Prof. GREWE. Statt der beiden ringförmigen Elektromagneten der Originalapparatur, die einen Rührstab in der Reaktionslösung hin und her bewegen, wandten wir das oben beschriebene Durchmischungsprinzip an und setzten die Anlage außerdem in ein von thermostasiertem Wasser durchflossenes Becken. Das GREWEsche Rührprinzip hatte neben nur mäßiger Wirksamkeit vor allem den Nachteil starker Wärmeentwicklung durch die Magneten. Seit dem Umbau kann die Apparatur tagelang ohne Beeinträchtigung der Meßgenauigkeit durch Temperaturschwankungen in Betrieb bleiben.

Volumen der Reaktionslösung: 3 ml
Volumen der Gasbürette: 5 ml

Tabelle A-2

Physikalische Daten vom 1-Colchicin abgeleiteter Verbindungen ⊕

Substanz	Fp. (°C)	Spez. Drehung⊕⊕ $[\alpha]_{578}$ $[\alpha]_{546}$ $[\alpha]_D$ ben.	Ultraviolett-Maxima+ ($\tilde{\nu}\cdot10^3 cm^{-1}$ (log ε))
Colchicin	150-51	-153.2 -198.8 -141.5	28.7(4.23) 41.4(4.53)
Isocolchicin	220-22	-333.3 -418.4 -309.5	29.2(4.29) 41.1(4.52)
Demecolcin	181-83	-133.3 -175.5 -122.3	28.6(4.25) 41.0(4.49)
Colchicein	179-81	-285.0 -363.5 -263.5	28.8(4.28) 41.3(4.54)
α-Lumicolchicin	164 (209-10)	+ 97.7 +127.5 + 89.8	30.3(3.23)x 35.6(4.37) Infl. 43.5(4.36) 46.2(4.40)
Lumicolchicein A	240-45Z	-186.8 -230.6 -174.5	36.2(4.39) 44.0(4.43)
ß-Lumicolchicin	186 209-11	+341.0 +406.0 +322.0	Infl. 28.5(3.16) 29.8(3.23) Infl. 34.5(4.02) 37.7(4.35) 44.7(4.45)
γ-Lumicolchicin	276-79Z	-447.0 -540.0 -420.0	Infl. 28.7(3.28) 29.7(3.32) Infl. 34.5(4.00) 37.7(4.34) 44.7(4.38)
Lumidemecolcin++	160-65	+303.0 +361.5 +285.7	Infl. 28.7(3.26) 29.9(3.30) Infl. 34 (4.01) 37.6(4.34) 44.7(4.40)
Lumidemecolcin-acetat	132-34	+485.5 +587.0 +456.1	Infl. 28.6(3.19) 29.8(3.26) Infl. 34.5(4.03) 37.2(4.26) 44.8(4.43)
Lumicolchicein B	205-07Z	+416.9 +491.1 +395.0	Infl. 28.7(3.18) 29.6(3.21) Infl. 34.5(4.00) 37.5(4.38) 44.8(4.45)
Dihydro-α-lumicolchicin	ca. 284Z	-226.7 -273.6 -213.0	36.1(4.33) 44.1(4.37) Infl. 46.5(4.35)
Reduz.Lumicolchicein A++	300Z	n.b. n.b. n.b.	36.1 43.9(qual.)
Dihydro-ß-lumicolchicin	196-98	- 52.9 - 68.8 - 48.7	36.1(4.30) 44.2(4.40)
Tetrahydro-ß-lumicolchicin *	80-82	n.b. n.b. n.b.	36.6(4.30) 44.4(4.37)
Dihydro-γ-lumicolchicin	203-05	-125.0 -136.0 - 61.5	36.1(4.27) ca. 44(4.44)

Fortsetzung

Tabelle A-2, Fortsetzung

Desmethyl-dihydro-ß-lumi-colchicin	200-08Z	- 25.0	- 35.5	- 22.6	36.5(4.44) 44.1(4.48)
-"-acetat	188-94	n.b.	n.b.	n.b.	36.1(4.32) 43.7(4.32)
Desmethyl-tetrahydro-ß-lumi-colchicin*	85-93 (119-31)	- 72.8	- 89.5	- 68.1	36.5(4.26) 44.4(4.29)
bis-Aldehyd aus ß-LC*	85-91	- 54.7	- 68.3	- 51.0	36.8(4.24) 44.3(4.26)
-"-bis-2.4-DNP-Hydrazon	150	+191.3	+246.6	+177.8	28.7 37.1 44.6(qual.x)
Dihydro-α-lumicolchi-cinacetat	170-75	- 98.9	-124.5	- 91.8	36.0(4.30) 43.9(4.33) Infl. 46.3(4.30)
Lumicolchi-cein B-Dioxim	186-88	n.b.	n.b.	n.b.	37.2(4.37) 44.2(4.50)
Oxy-ß-lumi-colchicin	222-25Z	+360.4	+420.6	+342.5	38.3(4.13) Infl. 42-44(4.27)
Dihydro-oxy-ß-LC (katalyt.)	205-08	n.b.	n.b.	n.b	Infl.35.6(2.88) 36.7(2.94) Infl.42-44(4.06)
-"-(reduktiv)	193-95Z	+138.3	+157.3	+132.3	Infl.35.6(2.81) 36.7(2.85) Infl.42-44(3.98)
Tetrahydro-oxy-ß-LC	228-30Z	n.b.	n.b.	n.b.	Infl.35.6(2.84) 36.6(2.87) Infl.42-44(3.95)
Colchicerin	186-88	-149.0	-193.3	-137.5	28.6(4.53) 41.1(4.74)

@ Alle Angaben beruhen auf eigenen Messungen an dünnschicht-chromatographisch einheitlichen (außer Colchicerin) Proben.

@@ In $CHCl_3$ p.a. MERCK, $c \approx 1$. Vgl. A 2.3. Aus den Drehwerten der Tabelle ergeben sich als empirische Faustregeln:

$$\frac{[\alpha]_D}{[\alpha]_{578}} = \underline{\underline{0.94}} \pm 0.02^{\circ} \quad \text{und} \quad \frac{[\alpha]_D}{[\alpha]_{546}} = \underline{\underline{0.76}} \pm 0.06^{\circ}$$

Ausnahmen davon bilden Dihydro-γ-lumicolchicin und Desmethyl-dihydro-ß-lumicolchicin, für die sich vergleichsweise niedrigere $[\alpha]_D$-Werte nach der DRUDE-Gleichung (vgl. A 2.3) errechnen.

\+ Gemessen in Methanol. Vgl. A 2.2

x Gemessen in Äthanol wegen zu geringer Löslichkeit in Methanol.

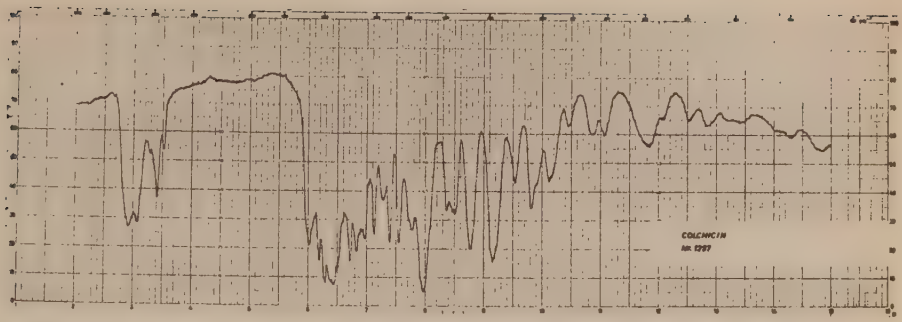
++ Die Reinheit dieser Präparate kann wahrscheinlich noch gesteigert werden.

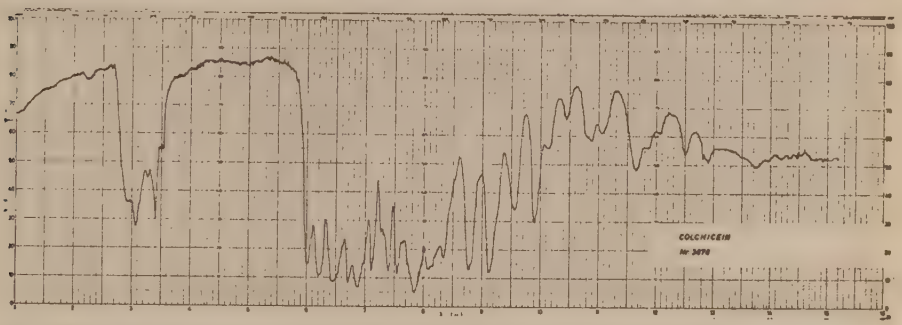
* Hydrat.

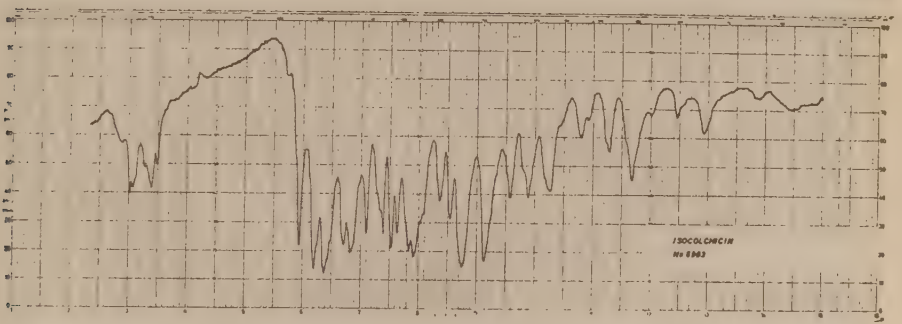
A 5 Verzeichnis der abgebildeten Infrarot-Spektren*

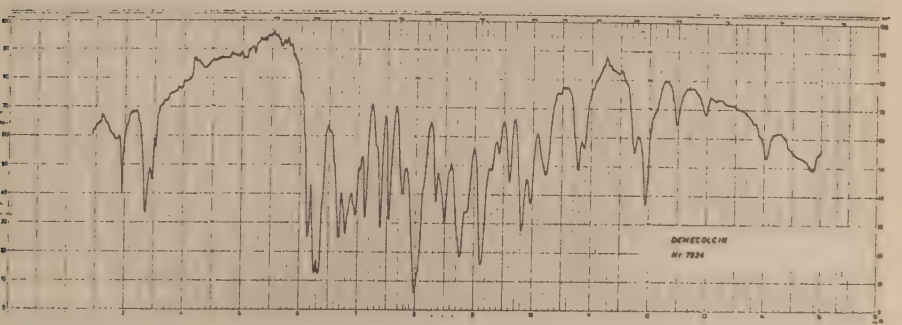
	Registrier-Nr.
Colchicin	1257
Colchicein	3878
Isocolchicin	6903
Demecolcin	7924
Demecolcin-acetat	9236
α-Lumicolchicin	4110
Lumicolchicein A	6921
ß-Lumicolchicin	6005
γ-Lumicolchicin	2091
Lumicolchicein B	7138
Lumidemecolcin	8364
Lumidemecolcin-acetat	9553
Dihydro-α-lumicolchicin	5994
Dihydro-α-lumicolchicin-acetat	5733
Dihydro-ß-lumicolchicin	5978
Dihydro-γ-lumicolchicin	6282
Desmethyl-dihydro-ß-lumicolchicin	3357a
Tetrahydro-ß-lumicolchicin	5985
Tetrahydro-lumicolchicein B	7710
Lumicolchicein A-Reduktionsprodukt	7019
Oxy-ß-lumicolchicin	6502
Dihydro-oxy-ß-lumicolchicin (katalytisch)	6685
Dihydro-oxy-ß-lumicolchicin (reduktiv)	6849
Tetrahydro-oxy-ß-lumicolchicin	6875
Photooxydationsprodukt des Colchicins	1359
Lumicolchicein B-Dioxim	3443
Thermisches MSA-Addukt des Colchicins	9140

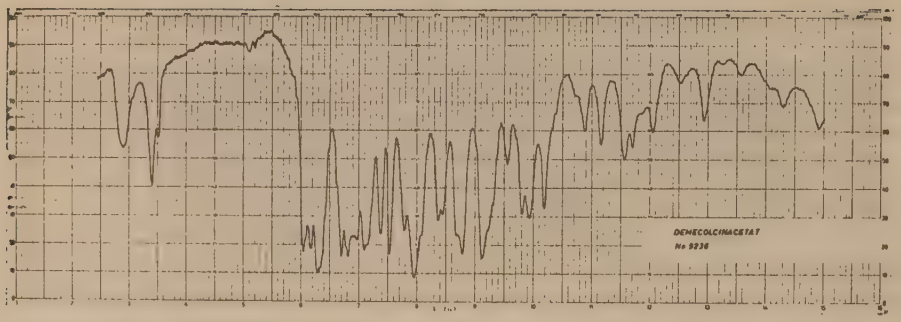
* Gemessen in KBr.

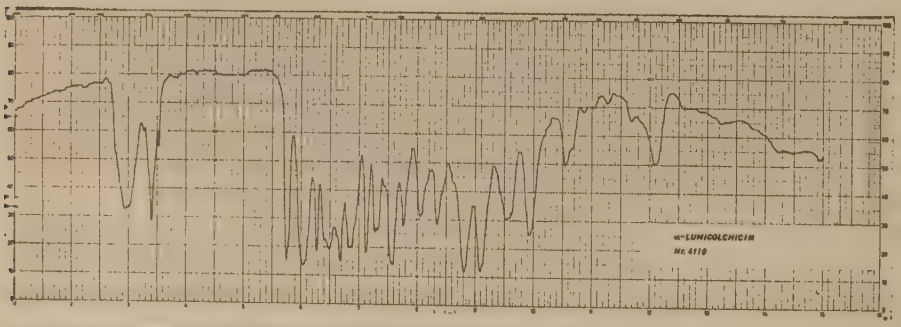

COLCHICIN
Nr. 1297

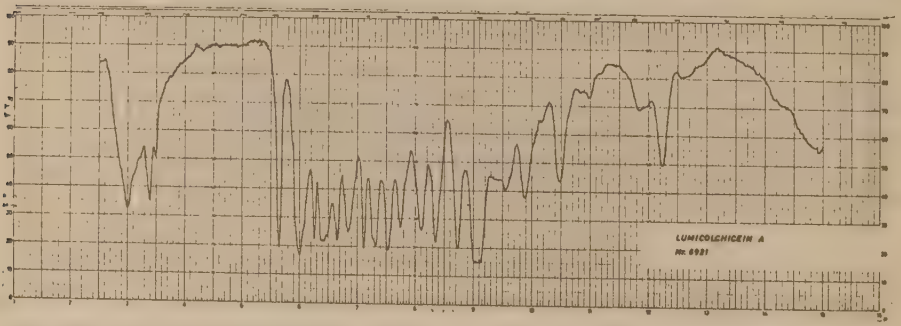

COLCHICEIN
Nr 3478

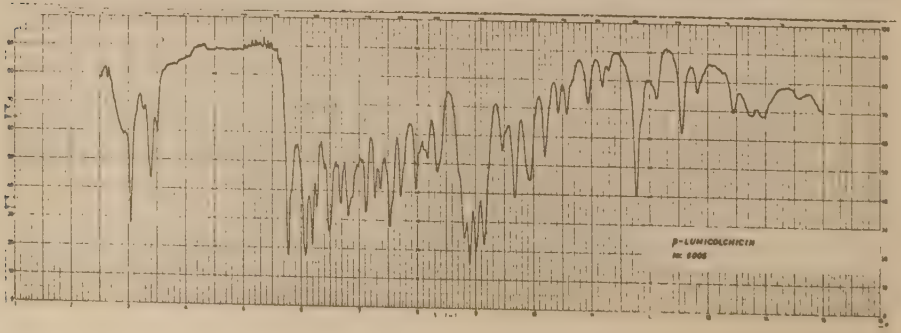

ISOCOLCHICIN
Nr 6963

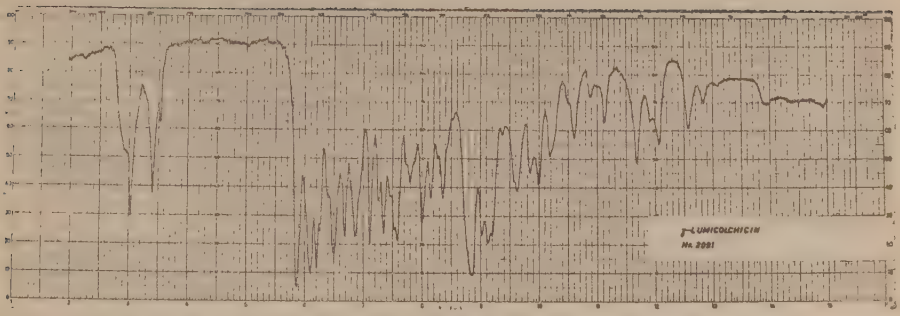

DEMECOLCIN
Nr 7924

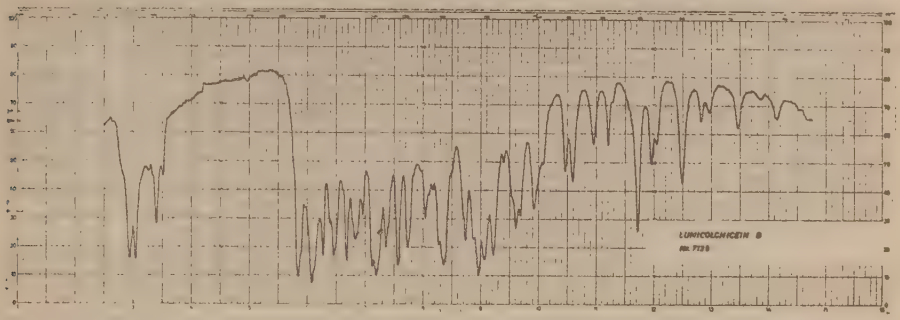

DEMECOLCINACETAT
No 9236

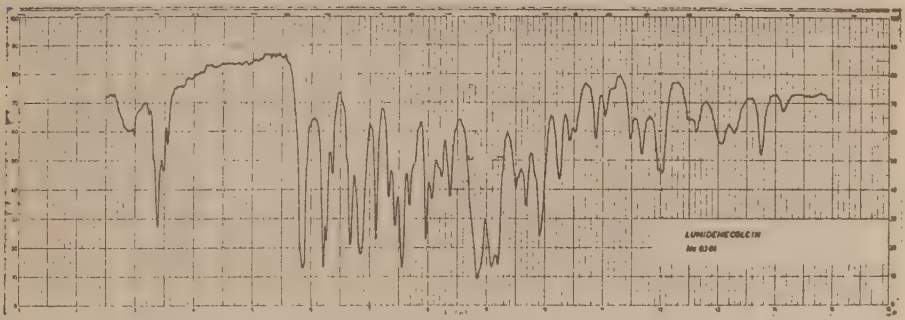

α-LUMICOLCHICIN
Nr. 4110

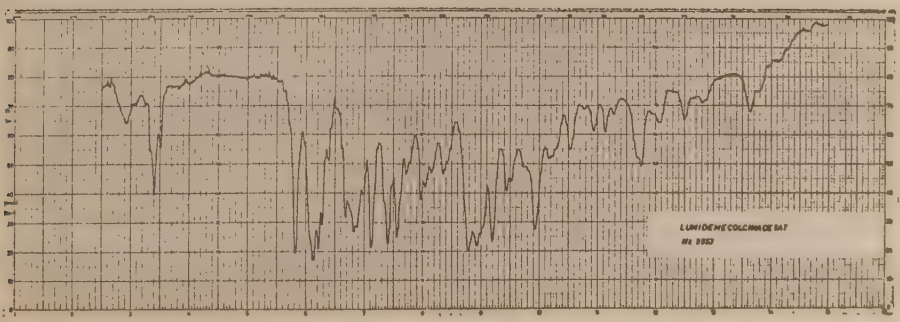

LUMICOLCHICEIN A
Nr. 6981

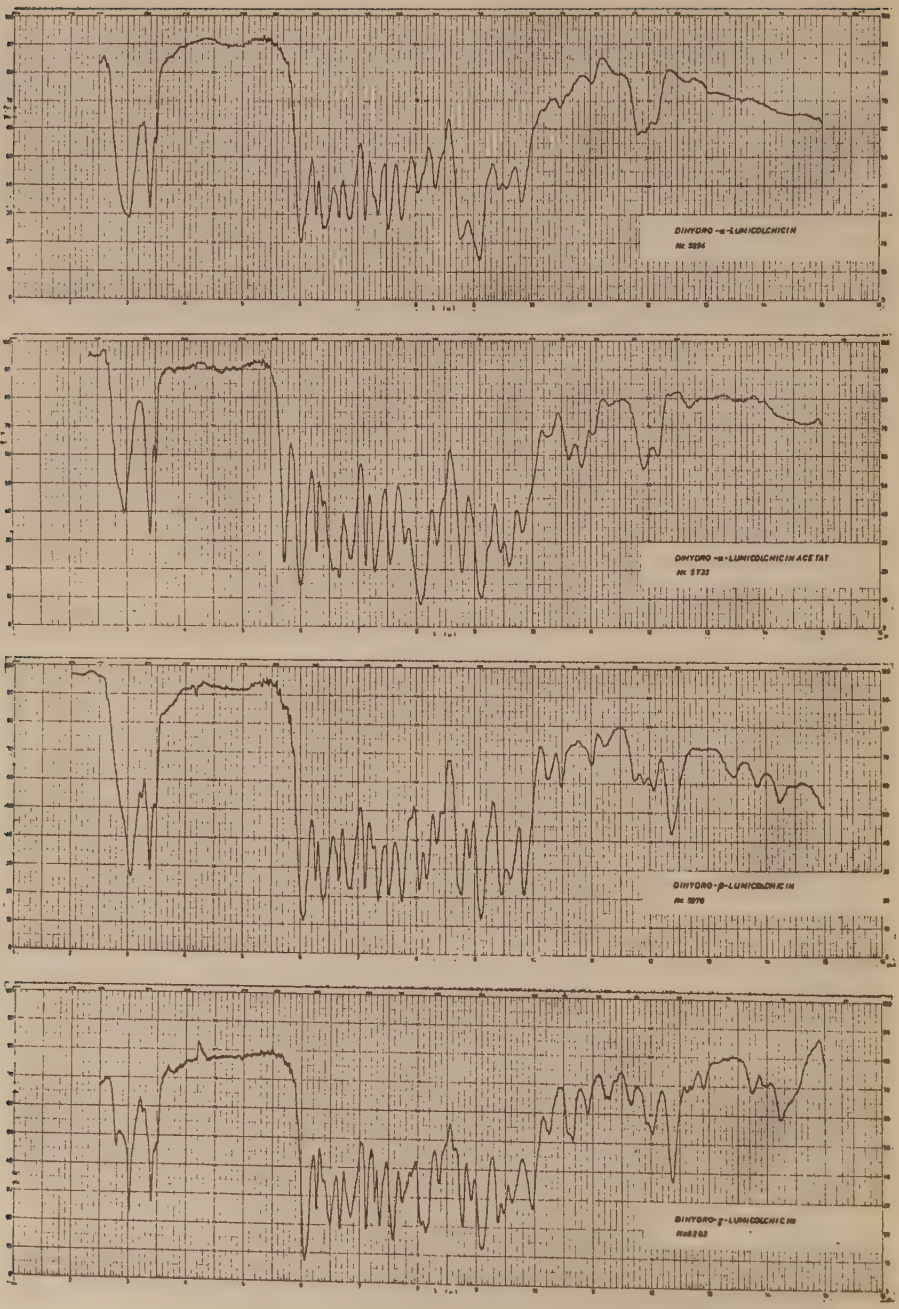

β-LUMICOLCHICIN
Nr. 6006

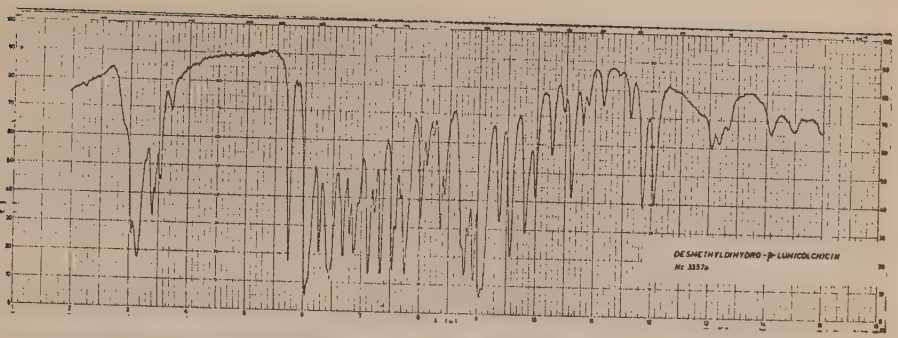

LUMICOLCHICIN
Nr. 2091

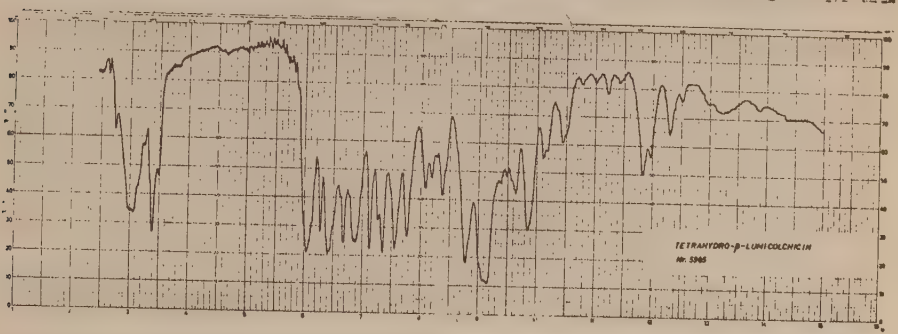

LUMICOLCHICEIN B
Nr. 7135

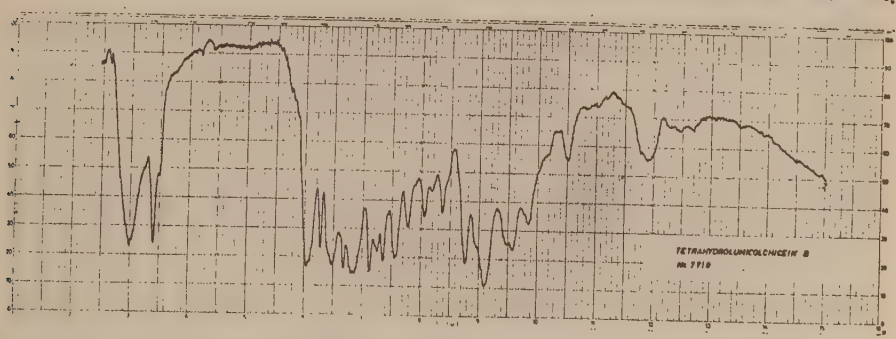

LUMIDEMECOLCIN
Nr. 8308

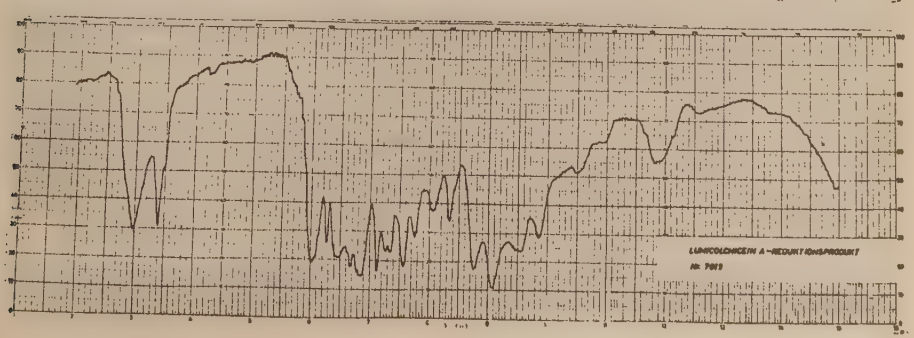

LUMIDEMECOLCHICEIN
Nr. 9952

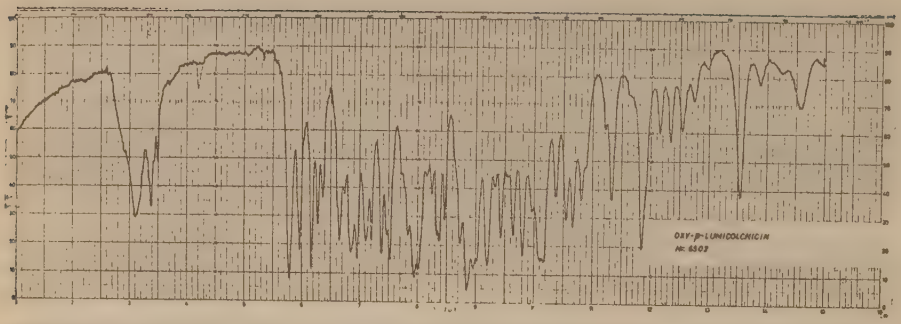

DIHYDRO-α-LUMICOLCHICIN
Nr. 3294
DIHYDRO-α-LUMICOLCHICIN ACETAT
Nr. 3733
DIHYDRO-β-LUMICOLCHICIN
Nr. 3278
DIHYDRO-β-LUMICOLCHICIN
Nr. 3283

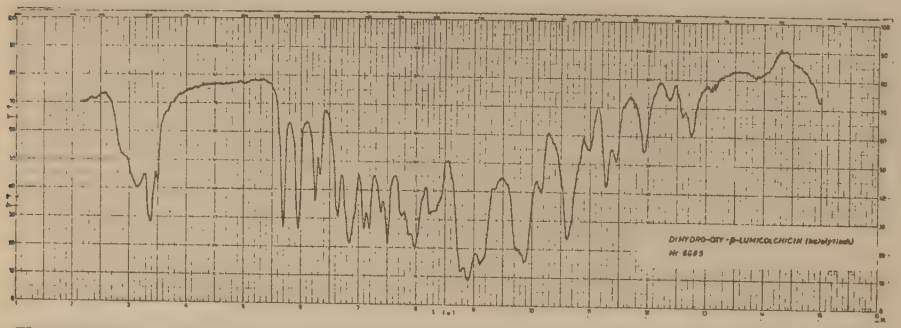

DESMETHYLDIHYDRO-β-LUMICOLCHICIN
Nr. 3357a

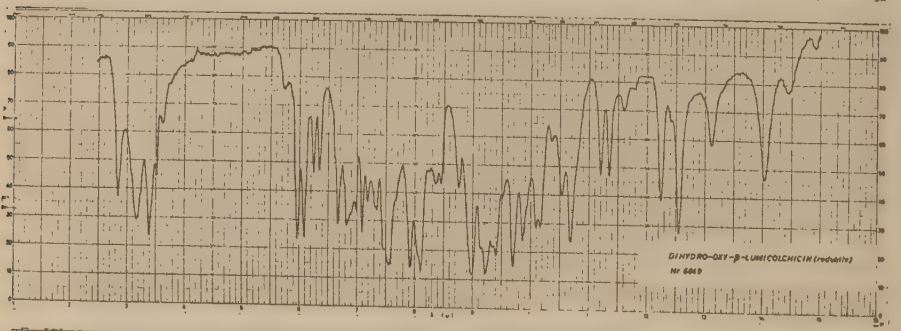

TETRAHYDRO-β-LUMICOLCHICIN
Nr. 5985

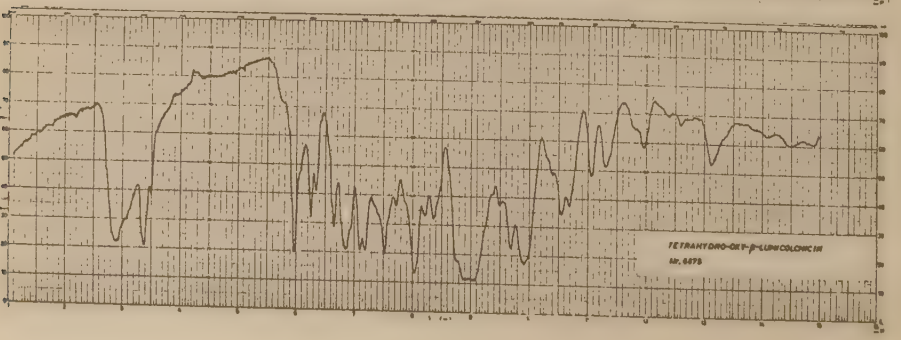

TETRAHYDROLUMICOLCHICEIN B
Nr. 7719

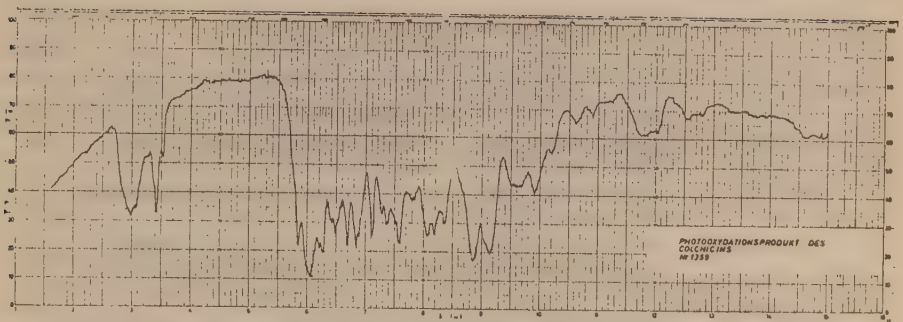

LUMICOLCHICEIN A-REDUKTIONSPRODUKT
Nr. 7913

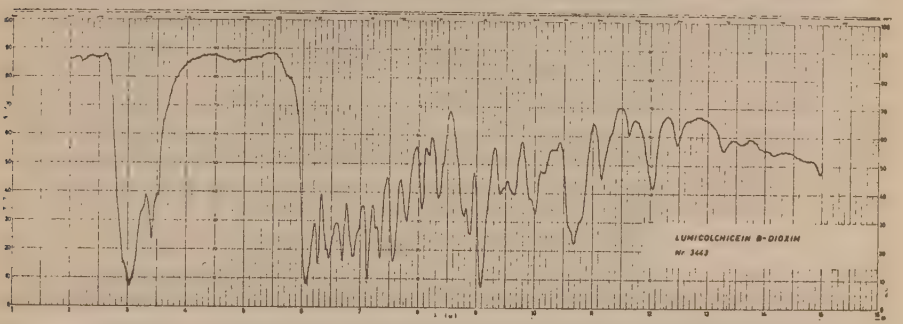

OXY-β-LUMICOLCHICIN
Nr. 6502

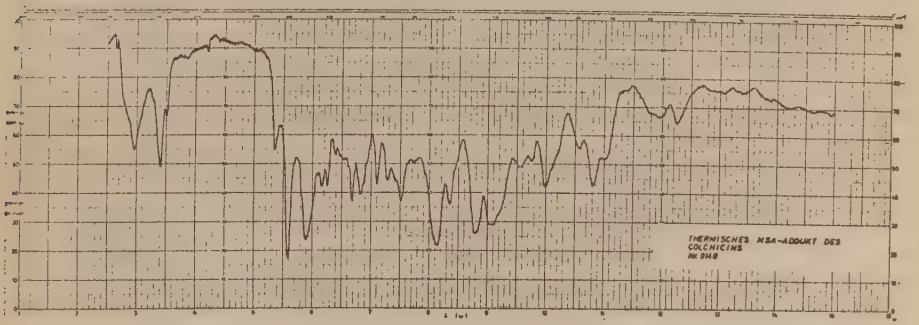

DIHYDRO-OXY-β-LUMICOLCHICIN (hexahydrat)
Nr. 6585


DIHYDRO-OXY-β-LUMICOLCHICIN (trihydrat)
Nr. 6869


TETRAHYDRO-OXY-β-LUMICOLCHICIN
Nr. 6875


PHOTOOXYDATIONSPRODUKT DES
COLCHICINS
Nr 1359


LUMICOLCHICEIN B-DIOXIM
Nr 3443


THERMISCHES MSA-ADDUKT DES
COLCHICINS
Nr 3148

A 6 Verzeichnis der Abbildungen

		Seite
Abb. T 1-1	Belichtung von Colchicin unter spektroskopischer Kontrolle ($3x10^{-5}$m; H_2O)	16
T 1-2	Belichtung von α-Lumicolchicin unter spektroskopischer Kontrolle ($3x10^{-5}$m; CH_3OH)	25
T 1-3	Belichtung von α-Lumicolchicin unter polarimetrischer Kontrolle (c=1; $CHCl_3$)	26
T 1-4a/b	UV-Spektren von Colchicin, α- und ß-Lumicolchicin und Emission der Hg-Lampe PHILIPS HP 125 W	29
T 1-5	Thermische Isomerisierung von α- in ß-Lumicolchicin in DMSO (Umsatz gegen Reaktionszeit) ...	35
T 1-6	Zu T 1-5; Bestimmung der Aktivierungsenergie (log k gegen 1/T)	36
T 1-7	Wie T 1-5; in Dioxan	37
T 1-8	Verbesserte Glasapparatur zur Molgewichtsbestimmung durch isotherme Destillation	56
T 2-1 u.2	Belichtung von Colchicein unter spektroskopischer Kontrolle ($2x10^{-5}$m; CH_3OH)	85
T 2-3	Wie T 2-1; (in methanolischer Kalilauge)	86
T 2-4	Belichtung von Colchicein unter polarimetrischer Kontrolle (c=1; CH_3OH)	89
T 2-5a/b	UV-Spektrum von Lumicolchicein B (in CH_3OH) ..	91
T 2-6	UV-Spektrum von Lumicolchicein A (in CH_3OH) ..	91
T 2-7	Belichtung von Colchicein unter polarimetrischer Kontrolle (c=0.1; CH_3OH)	93
T 2-8	Wie T 2-7; (c=0.01; CH_3OH)	93
T 2-9	Belichtung von Lumicolchicein B unter polarimetrischer Kontrolle (c=0.35; CH_3OH)	97
T 2-10a/b	Belichtung von Lumicolchicein B unter spektroskopischer Kontrolle ($2.5x10^{-5}$ bzw. $5x10^{-4}$m; CH_3OH)	96
T 3-1	Mutarotation von Isocolchicin im Dunkeln ($CHCl_3$)	123
T 3-2	Belichtung von Isocolchicin unter spektroskopischer Kontrolle ($3x10^{-5}$m; CH_3OH)	124
T 3-3	Belichtung von Isocolchicin unter polarimetrischer Kontrolle (c=1.8; CH_3OH)	124
T 4-1	Belichtung von Demecolcin unter spektroskopischer Kontrolle ($2.5x10^{-5}$m; CH_3OH)	130
T 4-2	UV-Spektrum von Lumidemecolcin (CH_3OH)	131

Seite

Abb. A-1 Kammer für die Dünnschicht-Chromatographie ... 283
A-2 Apparatur zur horizontalen Chromatographie im Cellophanschlauch 289
A-3 Aufbau der optischen Bank mit Glasoptik 291
A-4 Belichtungsapparatur mit Lichtfilterschacht .. 292
A-5 Durchlässigkeit einiger Lichtfilter und Emission der Hg-Lampe PHILIPS HP 125 W 292
(Verzeichnis der abgebildeten IR-Spektren s. A 5, S. 298)

A 7 Verzeichnis der Tabellen

Tab. T 1-1 Photochemische Valenzisomerisierung von Cycloheptadien- zu Bicyclo[3.2.0]hepten-Derivaten. Literaturübersicht. 10
T 1-2 Lumicolchicin-Ausbeuten. Literaturwerte. 13
T 1-3 Physikalische Daten des l-Colchicins und der Lumicolchicine 14
T 1-4 Präparative Darstellung der Lumicolchicine ... 18
T 1-5 Kinetische Daten der thermischen Isomerisierung des α-Lumicolchicins in DMSO 36
T 1-6 Oxime aus ß- und Desmethyldihydro-ß-lumicolchicin 38
T 1-7 Persäuretitrationen in $CHCl_3$ 49
T 1-8 Kryoskopische Molekulargewichtsbestimmungen .. 53
T 1-9 Ebullioskopische Molekulargewichtsbestimmungen 53
T 1-10 Molekulargewichtsbestimmungen durch isotherme Destillation 54
T 1-11 Massenspektren von Dihydro-α- und Dihydro-ß-lumicolchicin 59
T 1-12 Physikalische Daten des Dihydro-α-lumicolchicins und seiner Derivate 63
T 1-13 $NaBH_4$-Reduktion des α-Lumicolchicins 64
T 2-1 Pyrolyse des Lumicolchiceins A 102
T 2-2 Oxime der Lumicolchicin-Reihe 108
T 2-3 Molekulargewichtsbestimmung der Lumicolchiceine 113
T 3-1 Dünnschichtchromatographische Verfolgung der Belichtung von Isocolchicin (c=1.8;CH_3OH) 126
T 8-1 Physikalische Daten des Oxy-ß-lumicolchicins.. 149
T 8-2 IR-Banden von Reduktionsprodukten des Oxy-ß- bzw. des ß-Lumicolchicins 154
T 8-3 UV-Maxima von Reduktionsprodukten des Oxy-ß- bzw. des ß-Lumicolchicins 157

Seite

Tab. T 9-1 Infrarot-Banden tricyclischer Colchicin-Derivate 162

T 9-2 Infrarot-Banden der Lumicolchicine und verwandter Verbindungen 163

T 9-3 Infrarot-Banden von Reduktionsprodukten der Lumiverbindungen in Tab. T 9-2 164

T 9-4 Kernmagnetische Resonanzabsorption der Lumicolchicine und verwandter Verbindungen 167

E 2-1 Trennung von Colchicein, Lumicolchicein A und B durch horizontale Chromatographie 229

E 2-2 Dünnschichtchrom. Verfolgung der Photoisomerisierung des Colchiceins (2.6×10^{-3}m)..... 231

E 2-3 Wie E 2-2; (2.6×10^{-4}m) 232

E 2-4 Säulenchrom. Trennung von Colchicein, Lumicolchicein A und Lumicolchicein B 234

E 2-5 bis E 2-8 Dünnschichtchrom. Daten von Derivaten der Lumicolchiceine bzw. des ß-Lumicolchicins S. 242, 244, 244, 246

E 4-1 Dünnschichtchrom. Daten des Lumidemecolcins und seines Acetats 256

E 8-1 Dünnschichtchrom. Daten von Derivaten des Oxy-ß-lumicolchicins 277

A-1 Dünnschichtchrom. Daten einiger Colchicin-Derivate unter definierten Bedingungen 287

A-2 Physikalische Daten (Fp., Rotation, UV-Maxima) vom l-Colchicin abgeleiteter Verbindungen 296

A 8 Literaturverzeichnis zum Anhang

[1] Fa.CARL ZEISS,Oberkochen Gebrauchsanweisung zum lichtelektrischen Präzisionspolarimeter 0.005°. (G 50-381-d).

[2] E.STAHL Dünnschicht-Chromatographie. Springer, Berlin, 1962

[3] K.RANDERATH Dünnschicht-Chromatographie. Verlag Chemie, Weinheim, 1962

[4] E.STAHL Neue Anwendungsgebiete der Dünnschicht-Chromatographie. Angew.Chem.73,646(1961)

[5] M.BARBIER,H.JÄGER,H.TOBIAS,E.WYSS Anwendung der Dünnschicht-Chromatographie auf Steroide. Helv.chim.Acta 42,2440(1959)

[6] M.BRENNER,G.PATAKI
Ein Beitrag zur Theorie der Papier- und Dünnschicht-Chromatographie.
Helv.chim.Acta 44,1420(1961)

[7] M.BRENNER,A.NIEDERWIESER,G.PATAKI,A.R.FAHMY
Zur Reproduzierbarkeit der R_f in der Dünnschicht-Chromatographie.
Experientia 18,101(1962)

[8] M.BRENNER,A.NIEDERWIESER
Dünnschicht-Chromatographie von Aminosäuren.
Experientia 16,378(1960)

[9] V.MAČÁK,I.BARTOŠOVÁ,F.ŠANTAVÝ
Chromatographie sur papier de quelques alcaloides des Colchicées. (Substances tirées du Colchique et leur dérivés. Comm.XLI)
Ann.pharm.franç. 12,555,616(1954)

[10] E.MERCK AG, Darmstadt
Chromatographie. Rezept Nr. a) 65c; b) 30a.

[11] E.MERCK AG, Darmstadt
Anfärbereagenzien zur Dünnschicht- und Papier-Chromatographie.
Rezept Nr. a) 76; b) 210; c) 104.

[12] N.D.CHERONIS,J.B.ENTRIKIN
Semimicro Qualitative Analysis.
S.251.
Interscience Publ.,New York, 1958

[13] H.DAHN,H.FUCHS
Ein präparatives Analogon zur Trennung an dünnen Schichten: Horizontale Säulenchromatographie im Cellophanschlauch.
Helv.chim.Acta 45,261(1962)

[14] G.O.SCHENCK
Apparate für Lichtreaktionen und ihre Anwendung in der präparativen Photochemie.
Dechema Monographie Bd.24,105(1955)

[15] G.O.SCHENCK in: A.SCHÖNBERG
Präparative organische Photochemie.
S.210.
Springer, Berlin, 1958

[16] M.P.RAPPOLDT
Photochemische Reacties van Provitaminen D en verwante Verbindingen.
Dissertation, Leiden 1958, S.17

A 9 Gesamtliteraturverzeichnis und Autorenregister

Vorbemerkung: Ein Hinweis wie T 1-[12] bedeutet: Diese Arbeit ist im Kapitel T 1 unter [12] zitiert. Der Titel der Arbeit findet sich im Literaturverzeichnis zum Kapitel T 1.

A

ALDER,K. in: W.FOERST — Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie. Band I, S.251. Verlag Chemie, Weinheim 1949. T 6-[1]

ALLEN,D.S. s. van TAMELEN,E.E.

ARNSTEIN,H.R.V., TARBELL,D.S., SCOTT,G.P., HUANG,H.T. — J.Amer.chem.Soc. 71,2448(1949) T 1-[30]; E 2-[2]

ATTENBURROW,J. — J.chem.Soc.(London) 1952,1094 T 8-[2]

B

BACKER,H.J. s. de BOER,Th.J.

BARBIER,M., JÄGER,H., TOBIAS,H., WYSS,E. — Helv.chim.Acta 42,2440(1959) A-[5]

BARKS,P.A. s. CHAPMAN,O.L.

BARTON,D.H.R. — Helv.chim.Acta 42,2604(1959) T 1-[63]

BARTOŠOVÁ,I. s. MAČÁK,V.

BECKER,H.-D. s. SCHENCK,G.O.

BEER,A.A. s. KISSELEW,W.W.

BELL,H.M. s. BROWN,H.C.

BELLAMY, L.J. — Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution. Steinkopf, Darmstadt 1955. T 8-[11]; T 9-[5]

BELLET,M.P., GERARD,D. — Ann.pharm.franç. 19,587(1961) T 1-[37]

de BOER,Th.J., BACKER,H.J. — Recueil Trav.chim. Pays-Bas 73, 229(1954) E 2-[6]

BOIT,H.-G. — Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960 unter besonderer Berücksichtigung der Fortschritte seit 1950. Kap. III, S.28. Akademie-Verlag, Berlin 1961. T 1-[10]; T 4-[6]

BORDEN,G.W. s. CHAPMAN,O.L.

BRANDON,R.L. s. GARDNER,P.D.

BRANDON,R.L. Dissertation Univ.of Texas, 1958. Diss.Abs. 20, 1575(1959) T 1-[33b]

BRENNER,M., NIEDERWIESER,A. Experientia 16,378(1960) A-[8]

BRENNER,M., PATAKI,G. Helv.chim.Acta 44,1420(1961) A-[6]

BRENNER,M., NIEDERWIESER,A., PATAKI,G., FAHMY,A.R. Experientia 18,101(1962) A-[7]

BROWN,H.C. s. SCHLESINGER,H.I.

BROWN,H.C., BELL,H.M. J.Amer.chem.Soc. 85,2324(1963) T 1-[81]

BUCHANAN,G.L., RAPHAEL,R.A. in: E.H.RODD Chemistry of Carbon Compounds. Vol.IIIB,Chapt.XIX,S.1221, Elsevier, Amsterdam 1956. T 1-[3]

BUCHANAN,G.L., SUTHERLAND,J.K. Chem. and Ind.(London) 1958,418. T 8-[7]

BUCHANAN,G.L., PORTE,A.L., SUTHERLAND,J.K. Chem.and Ind. (London) 1962,859 T 8-[8]

BÜCHI,G., BURGESS,E.M. J.Amer.chem.Soc. 82,4333(1960) T 1-[43]

BUMBIER,E.E. s. RAFFAUF,R.F.

BURGESS,E.M. s. BÜCHI,G.

BURSIAN,K. Ber.dtsch.chem.Ges.71,245(1938) T 1-[27]; T 6-[6]

C

CAMPION,J.E. s. RAPOPORT,H.

CARGILL,R.L. s. DAUBEN,W.G.

ČECH,J., ŠANTAVÝ,F. Coll.Czech.Chem.Comm.14,532(1949) T 2-[8]

CHAKRAVORTY,P.N., LEVIN,R.H. J.Amer.chem.Soc.64,2317(1942) E 1-[9]

CHAPELL III,S.F., CLARK,R.F. Chem. and Ind.(London) 1962,1198 T 1-[57]

CHAPMAN,O.L., PASTO,D.J. J.Amer.chem.Soc.80,6685(1958) T 1-[48]

CHAPMAN,O.L., PASTO,D.J. J.Amer.chem.Soc.81,3696(1959) T 6-[4]

CHAPMAN,O.L., PASTO,D.J. J.Amer.chem.Soc.81,5510(1959)
T 1-[49]

CHAPMAN,O.L., PASTO,D.J. J.Amer.chem.Soc.82,3642(1960)
T 1-[50];T 2-[41];T 6-[7];T 8-[13]

CHAPMAN,O.L., PASTO,D.J. Chem. and Ind.(London) 1961,53
T 1-[39]

CHAPMAN,O.L., PASTO,D.J. Chem. and Ind.(London) 1961,54
T 1-[46a]

CHAPMAN,O.L., SMITH,H.G. J.Amer.chem.Soc.83,3914(1961)
T 1-[68]

CHAPMAN,O.L., BORDEN,G.W. J.Org.Chem.26,4185(1961)
T 1-[62]

CHAPMAN,O.L., PASTO,D.J., GRISWOLD,A.A.
J.Amer.chem.Soc.84,1213(1962)
T 1-[46b]

CHAPMAN,O.L., PASTO,D.J., BORDEN,G.W., GRISWOLD,A.A.
J.Amer.chem.Soc. 84,1220(1962)
T 1-[45]

CHAPMAN,O.L., SMITH,S.L. J.Org.Chem.27,2291(1962)
T 1-[47]

CHAPMAN,O.L., SMITH,H.G., KING,R.W.
J.Amer.chem.Soc.85,803(1963)
T 1-[35];T 2-[37];T 8-[10];T 9-[6]

CHAPMAN,O.L., SMITH,H.G., KING,R.W.
J.Amer.chem.Soc.85,806(1963)
T 1-[72];T 2-[39];T 8-[9];E 1-[10]

CHAPMAN,O.L., BARKS,P.A., SMITH,H.G.
Abstr. of Papers 144th Meeting Am. Chem.Soc., Los Angeles, April 1963; No.38M,77.
T 3-[6]

CHAPMAN,O.L. s. DAUBEN,W.G.

CHARNEY,W. s. REIMANN,H.

CHERONIS,N.D., ENTRIKIN,J.B. Semimicro Qualitative Analysis. S.251.
Intersc.Publ., New York 1958.
A-[12]

CHILDS,C.E. Analytic.Chem.26,1963(1954)
T 1-[85]

CLARK,E.P. Ind.Eng.Chem.Anal.Ed.13,820(1941)
T 1-[87]

CLARK,R.F. s. CHAPELL III,S.F.

COHEN,M.D., FISCHER,E. J.chem.Soc.(London)1962,3044.
T 1-[74]; T 2-[28]

COOK,J.W., LOUDON,J.D. Quart.Rev.chem.Soc.(London) 5,99 (1951)
T 1-[2]; T 2-[12]

COOK,J.W., GIBB,A.R., RAPHAEL,R.A., SOMERVILLE,A.R.
J.chem.Soc.(London) 1951,503
T 2-[10]

COOK,J.W., LOUDON,J.D. in: R.H.F. MANSKE, H.L.HOLMES
The Alkaloids. Chemistry and Physiology.Vol.II,Chapt.X.
Academic Press, New York 1952
T 1-[5]; E 2-[4]

CORRODI,H., HARDEGGER,E.
Helv.chim.Acta 38,2030(1955)
T 1-[34]; T 2-[38]

COURTOT,P. s. RIGAUDY,J.

COX,D.A. s. DAUBEN,W.G.

CREMER,S., SRINIVASAN,R.
Tetrahedron Letters No.21,24(1960)
T 1-[64]

CRIEGEE,R. in: W.FOERST
Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Band I,S.21.
Verlag Chemie, Weinheim 1949.
T 2-[40]

CURRAGH,E.F., HENBEST,H.B., THOMAS,A.
J.chem.Soc.(London) 1960,3559
T 8-[3]

D

DAHN,H., FUCHS,H.
Helv.chim.Acta 45,261(1962)
A-[13]

DAUBEN,W.G., FONKEN,G.F.
J.Amer.chem.Soc.81,4060(1959)
T 1-[55]

DAUBEN,W.G., KOCH,K., THIESSEN,W.E.
J.Amer.chem.Soc.81,6087(1959)
T 1-[53]; T 2-[24]

DAUBEN,W.G., CARGILL,R.L.
Tetrahedron 12,186(1961)
T 1-[40]; T 2-[42]

DAUBEN,W.G., CARGILL,R.L.
Tetrahedron 15,197(1961)
T 1-[61]

DAUBEN,W.G., KOCH,K., CHAPMAN,O.L., SMITH,S.L.
J.Amer.chem.Soc.83,1768(1961)
T 1-[52a]; T 2-[26a]
J.Amer.chem.Soc.85,2616(1963)
T 1-[52b]; T 2-[26b]

DAUBEN,W.G., CARGILL,R.L.
J.Org.Chem.27,1910(1962)
T 1-[58]

DAUBEN,W.G., COX,D.A.
J.Amer.chem.Soc.85,2130(1963)
T 3-[5]; T 6-[8]

DELAROFF,V. s. FABIAN,J.

DEWAR,M.J.S.
Nature 155,141,479(1945)
T 1-[17]

DEWAR,M.J.S. Nature 166,790(1950)
T 2-[22]

DRYSDALE,J.J., GILBERT,W.W., SINCLAIR,H.K. SHARKEY,W.H.
J.Amer.chem.Soc.80,3672(1958)
T 1-[59]

E

EATON,P.E. J.Amer.chem.Soc.84,2344,2454(1962)
T 1-[71]

ELDERFIELD,R.C. Heterocyclic Compounds. Vol.1.
Wiley, New York 1950.
T 8-[16]

ENTRIKIN,J.B. s. CHERONIS,N.D.

ESCHENMOSER,A. s. SCHREIBER,J.

EVANS,R.M. Quart.Rev.(London) 13,61(1959)
T 8-[1]

F

FABIAN,J., DELAROFF,V., POIRIER,P., LEGRAND,M.
Bull.Soc.chim.France 1955,1455
T 2-[18]; T 9-[3]

FAHMY,A.R. s. BRENNER,M.

FARNOW,H. s. OHLOFF,G.

FEDERBUSH,C. s. REIMANN,H.

FEIGL,F. Tüpfelanalyse.Bd.2, S.129.
Akad.Verlagsgesellschaft,
Frankfurt/M. 1960
E 2-[5]

FERNHOLZ,H. Angew.Chem.60,62(1948)
T 1-[78]

FERNHOLZ,H. Liebigs Ann.Chem.568,63(1950)
T 2-[6]; T 5-[2]; E 5-[1]

FIESER,L.F., FIESER,M. Steroids, S.240,662.
Reinhold, New York 1959.
T 8-[14]

FIESER,M. s. FIESER,L.F.

FISCHER,E. s. COHEN,M.D.

FONKEN,G.F. s. DAUBEN,W.G.

FORBES,E.J. J.chem.Soc.(London) 1955,3864
T 1-[29]; T 2-[34]; E 1-[3]

FORBES,E.J., RIPLEY,R.A. J.chem.Soc.(London) 1959,2770
T 1-[38]

FORBES,E.J., RIPLEY,R.A. Chem. and Ind. 1960,589
T 1-[51]; T 2-[25]

FRIEDRICH,A. s. ZEISEL,S.

FUCHS,H. s. DAHN,H.

G

GARDNER,P.D., BRANDON,R.L., HAYNES,G.R.
J.Amer.chem.Soc.79,6334(1957)
T 1-[33a]; T 2-[36]; E 1-[6]

GERARD,D. s. BELLET,M.P.

GIBB,A.R. s. COOK,J.W.

GILBERT,W.W. s. DRYSDALE,J.J.

GREWE,R.
Naturwiss.33,187(1946)
T 1-[20]

GREWE,R. WULF,W.
Chem.Ber.84,621(1951)
T 1-[26]; E 1-[5]

GRISWOLD,A.A. s. CHAPMAN,O.L.

GUTHRIE,G.B. s. HUBBARD,W.N.

H

HARDEGGER,E. s. CORRODI,H.

HARTMANN,W. s. SCHENCK,G.O.

HAWKINS,J.E. s. SCHULLER,W.H.

HAYNES,G.R. s. GARDNER,P.D.

HENBEST,H.B. s. CURRAGH,E.F.

HENTZ,R.R.
J.Phys.Chem.66,1625(1962)
T 2-[33]

HEUSSER,H. s. PLATTNER,P.A.

HOLMES,H.L. s. COOK,J.W.

HOROWITZ,R.M., ULLYOT,G.E.
J.Amer.chem.Soc.74,587(1952)
T 2-[4]; E 3-[2]

HOŠČALKOVA,R. s. ŠANTAVÝ,F.

HOUBEN-WEYL
Methoden der organischen Chemie.
Thieme,Stuttgart 1955.
T 1-[84]; E 1-[11a,b]

HOYER,H.
Angew.Chem.73,465(1961)
T 1-[88]

HRBEK,J.jr., ŠANTAVÝ,F.
Coll.Czech.Chem.Comm.27,255(1962)
T 1-[25]

HUANG,H.T. s. ARNSTEIN,H.R.V.

HUBBARD,W.N., KATZ,C., GUTHRIE,G.B., WADDINGTON,G.
J.Amer.chem.Soc.74,4456(1952)
T 2-[23]

HÜBLER,M.
Arch.Pharm. 171,193(1865)
T 1-[18]

HÜCKEL,W. Theoretische Grundlagen der organischen Chemie. Band 2, S.247. Geest und Portig, Leipzig 1954. T 1-[90]

HURST,J.J., WHITHAM,G.H. Proc.chem.Soc.(London)1961,116 T 1-[44]

I

IKEMI, T. s. NOZOE,T.

J

JACKSON,E.L. Periodic Acid Oxidation. Organic Reactions, Vol.II,S.341. Wiley, New York 1944. E 2-[7]

JACOBJ,C. Arch.exp.Path.Pharmakol.27,119(1890); C.1890,216. T 7-[1]

JÄGER,H. s. BARBIER,M.

JEGER,O. s. RUZICKA,L.

JONES,R.A.Y., KATRITZKY,A.R. Chem. and Ind.(London)1962,522 T 9-[7]

JUNGNICKEL,J.L. Organic Analysis, Vol.I, S.127. Intersc. Publ., New York 1953. T 8-[17]

K

KATRITZKY,A.R. s. JONES,R.A.Y.

KATZ,C. s. HUBBARD,W.N.

KEMP,A.D., TARBELL,D.S. J.Amer.chem.Soc.72,243(1950) T 1-[28]

KING,M.V., de VRIES,J.L., PEPINSKY,R. Acta cryst.5,437(1952) E 1-[1]

KING,R.W. s. CHAPMAN,O.L.

KISSELEW,W.W., MENSCHIKOW,G.P., BEER,A.A. Ber.Akad.Wiss.USSR 87,227(1952); C. 1953,2768 T 1-[91]; T 4-[10]

KISSELEW,W.W., MENSCHIKOW,G.P. Ber.Akad.Wiss.USSR(NS)88,825(1953); C. 1955,824 T 4-[4]

KISSELEW,W.W. Ber.Akad.Wiss.USSR(NS)96,527(1954); C. 1955,825 T 4-[3]

KLING,O. s. SCHLÄFER,H.L.

KOCH,H.P. J.chem.Soc.(London) 1951,512
T 2-[11]

KOCH,K. s. DAUBEN,W.G.

KOCH,R. s. SCHENCK,G.O.

KRAUCH,C.H. s. SCHENCK,G.O.

KUHN,H.J. s. SCHENCK,G.O.

KUHN,H.J. s. NEUMÜLLER,O.-A.

KURATANI,K., TSUBOI,M., SHIMANOUCHY,T.
Bull.Chem.Soc.Japan25,250(1952);
C.A.47,8516(1953)
T 2-[15]

L

LAVIGNE,J.B. s. RAPOPORT,H.

LAWRENCE,R.V. s. SCHULLER,W.H.

LEGRAND,M. s. FABIAN,J.

LEIMGRUBER,W. s. SCHREIBER,J.

LEVIN,R.H. s. CHAKRAVORTY,P.N.

LOUDON,J.D. Ann.Rep.chem.Soc.(London)45,187 (1948)
T 1-[1]

LOUDON,J.D. s. COOK,J.W.

M

MAČÁK,V. s. ŠANTAVÝ,F.

MAČÁK,V., BAŘTOŠOVA,I., ŠANTAVÝ,F.
Ann.pharm.franç.12,555,616(1954)
A-[9]

MANNSFELD,S.-P. s. SCHENCK,G.O.

de MAYO,P., YIP,R.W., REID,S.T.
Proc.chem.Soc.(London) 1963,54
T 1-[32]

McMILLAN,W.G. s. WILCOX,C.F.

MEIER,K. s. PLATTNER,P.A.

MENSCHIKOW,G.P. s. KISSELEW,W.W.

MERCK AG, Darmstadt Index Merck, S.244. 9.Aufl.,
Verlag Chemie, Weinheim 1961.
T 4-[11]

MERCK AG, Darmstadt Chromatographie.
A-[10]

MERCK AG, Darmstadt Anfärbereagenzien zur Dünnschicht- und Papier-Chromatographie.
A-[11]

MERRITT,R.F. s. MOORE,W.R.

METZNER,W. s. SCHENCK,G.O.

MOORE,W.R., WARD,H.R., MERRITT,R.F.
J.Amer.chem.Soc.83,2019(1961)
T 1-[79]

MOORE,R.N. s. SCHULLER,W.H.

MORRIS,R.T. s. WHITE,L.M.

MORRISON,J.D.
Acta Cryst.4,69(1951);
C.A.45,4520g(1951)
T 2-[16]

MULLER,G. s. VELLUZ,L.

MUSTAFA,A.
Chem.Reviews 51,1(1952)
T 1-[70]

N

NAKAMURA,T.
Chem.Pharm.Bull.(Japan)10,281(1962)
T 1-[16]

NEUMÜLLER,O.-A. s. SCHENCK,G.O.

NEUMÜLLER,O.-A., KUHN,H.J., SCHENCK,G.O., ŠANTAVÝ,F.
Liebigs Ann.Chem., im Druck
T 4-[14]

NICHOLLS,G.A., TARBELL,D.S.
J.Amer.chem.Soc.75, 1104(1953)
E 2-[3]

NIEDERWIESER,A. s. BRENNER,M.

NOZOE,T., SETO,S. IKEMI,T.
Proc.Japan Acad. 27,655(1951);
T 6-[3] 29,107(1953)

NOZOE,T. in: L.ZECHMEISTER
Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe,Bd.13,S.232.
Springer, Wien 1956.
T 1-[7]

NOZOE,T. in: Festschrift Arthur Stoll
Birkhäuser, Basel 1957.
T 1-[8]; T 2-[13]

NOZOE,T.
Experientia Suppl.VII,306(1957)
T 1-[9]

NOZOE,T. in: J.W.COOK, W.CARRUTHERS
Progress in Organic Chemistry 5, S.132.
Butterworths, London 1961.
T 1-[11]

NOZOE,T., TOYOOKA,Y.
Bull.Chem.Soc.Japan 34,623(1961)
T 6-[2]

NYBURG,S.C.
X-Ray Analysis of Organic Structures, S.269.
Academic Press, New York 1961.
T 2-[14]

O

OHLOFF,G., FARNOW,H., PHILIPP,W., SCHADE,G.
Liebigs Ann.Chem.625,206(1959)
T 1-[77]

OLIVETO,E.P. s. REIMANN,H.

ORVIS,R.L. s. van TAMELEN,E.E.

P

PACK,D.E. s. RAPOPORT,H.

PASTO,D.J. s. CHAPMAN,O.L.

PATAKI,G. s. BRENNER,M.

PAUSON,P.L.
Chem.Reviews 55,9(1955)
T 1-[4]

PAYNE,G.B.
J.Org.Chem.24,1354(1959)
E 1-[8]

PEPINSKY,R. s. KING,M.V.

PESARO,M. s. SCHREIBER,J.

PHILIPP,W. s. OHLOFF,G.

PLATTNER,P.A., RUZICKA,L., HEUSSER,H. MEIER,K.
Helv.chim.Acta29,2023(1946)
T 8-[18]

PODIVÍNSKÝ,R. s. ŠANTAVÝ,F.

POIRIER,P. s. FABIAN,J.

PORTE,A.L. s. BUCHANAN,G.L.

POTĚŠILOVA,H. s. ŠANTAVÝ,F.

PREUGSCHAT,F.
Dissertation, Braunschweig 1962
T 1-[83]

R

RAFFAUF,R.F., BUMBIER,E.E., ULLYOT,G.E.
J.Amer.chem.Soc.76,1707(1954)
T 3-[2]

RANDERATH,K.
Dünnschicht-Chromatographie.
Verlag Chemie, Weinheim 1962
A-[3]

RAPHAEL,R.A. s. COOK,J.W.

RAPHAEL,R.A. s. BUCHANAN,G.L.

RAPOPORT,H., WILLIAMS,A.R., CAMPION,J.E., PACK,D.E.
J.Amer.chem.Soc.76,3693(1954)
T 1-[76]

RAPOPORT,H., LAVIGNE,J.B.
J.Amer.chem.Soc.78,2455(1956)
T 3-[3]

RAPPOLDT,M.P.
Dissertation,Leiden 1958, S.17.
A-[16]

REICHSTEIN,T. s. ŠANTAVÝ, F.

REICHSTEIN,T. s. UFFER,A.

REID,S.T. s. de MAYO,P.

REIMANN,H., SCHNEIDER,H., SARRE,O.Z., FEDERBUSH,C., TOWNE,C., CHARNEY,W., OLIVETO,E.P.
Chem.and Ind.(London)1963,334
T 1-[31]

RIECHE,A., SCHULZ,M. Angew.Chem.70,694(1958)
T 7-[4]; E 7-[2]

RIGAUDY,J., COURTOT,P. Tetrahedron Letters No. 3,95(1961)
T 1-[41]

RIPLEY,R.A. s. FORBES,E.J.

RUZICKA,L. s. PLATTNER,P.A.

RUZICKA,L., JEGER,O., WINTER,M.
Helv.chim.Acta 26,265(1943)
T 8-[15]

S

ŠANTAVÝ,F. Helv.chim.Acta 31,821(1948)
T 2-[7]; T 5-[1]

ŠANTAVÝ,F. s. ČECH,J.

ŠANTAVÝ,F. Coll.Czech.Chem.Comm.15,552(1950)
T 1-[23]

ŠANTAVÝ,F. Pharm.Acta Helv.25,248(1950)
T 1-[24]

ŠANTAVÝ,F., REICHSTEIN,T. Helv.chim.Acta 33,1606(1950)
T 1-[22]; T 2-[17]; T 4-[8]

ŠANTAVÝ,F. Coll.Czech.Chem.Comm.16,665(1951)
T 1-[21]; T 2-[21]; T 5-[3]

ŠANTAVÝ,F. Chem.Listy 46,488(1952)
T 8-[5]

ŠANTAVÝ,F., TALAŠ,M. Coll.Czech.Chem.Comm.19,141(1954)
T 4-[9]

ŠANTAVÝ,F., MAČÁK,V. Coll.Czech.Chem.Comm.19,805(1954)
T 2-[1]; T 4-[12]

ŠANTAVÝ,F., HOŠŤÁLKOVÁ,Z., PODIVÍNSKÝ,R., POTĚŠILOVÁ,H.
Coll.Czech.Chem.Comm.19,1289(1954)
T 4-[13]

ŠANTAVÝ,F. s. UFFER,A.

ŠANTAVÝ,F. Coll.Czech.Chem.Comm.24,2237(1959)
T 4-[7]

ŠANTAVÝ,F. s. HRBEK,J.jr.

ŠANTAVÝ,F. s. NEUMÜLLER,O.-A.

SARRE,O.Z. s. REIMANN,H.

SCHADE,G. s. OHLOFF,G.

SCHAFFERNICHT,W. s. SCHLÄFER,H.L.

SCHENCK,G.O. Dechema Monographie Bd.24,105(1955)
E 7-[1]; A-[14]

SCHENCK,G.O. in: A.SCHÖNBERG
Präparative organische Photochemie. S.210.
Springer,Berlin 1958.
T 7-[3]; A-[15]

SCHENCK,G.O., STEINMETZ,R. Tetrahedron Letters No.21,1(1960)
T 6-[5]

SCHENCK,G.O. Z.Elektrochem. 64,997(1960)
T 1-[66]

SCHENCK,G.O., KUHN,H.J., NEUMÜLLER,O.-A.
Tetrahedron Letters No. 1,12(1961)
T 1-[36]; T 2-[30]

SCHENCK,G.O., NEUMÜLLER,O.-A., KOCH,R.
Strahlentherapie 114,321(1961)
T 1-[65]; T 2-[29]

SCHENCK,G.O. Strahlentherapie 115,497(1961)
T 1-[67]; T 7-[2]

SCHENCK,G.O., von WILUCKI,I., KRAUCH,C.H.
Chem.Ber.95,1409(1962)
T 2-[32]

SCHENCK,G.O.,HARTMANN,W.,MANNSFELD,S.-P.,METZNER,W.,KRAUCH,C.H.
Chem.Ber.95,1642(1962)
T 1-[94]; T 2-[31]

SCHENCK,G.O.,BECKER,H.-D.,SCHULTE-ELTE,K.-H.,KRAUCH,C.H.
Chem.Ber.96,509(1963)
T 6-[9]

SCHENCK,G.O. s. NEUMÜLLER.,O.-A.

SCHENKER,E. Angew.Chem.73,81(1961)
T 1-[93]; T 2-[35]; E 1-[4]

SCHINDLER,O. s. UFFER,A.

SCHLÄFER,H.L., SCHAFFERNICHT,W.
Angew.Chem.72,618(1960)
T 1-[75]; E 1-[2]

SCHLÄFER,H.L., KLING,O. Angew.Chem.68,667(1956); vgl.
Z.Elektrochem.65,142(1961)
T 1-[73]; T 2-[27]

SCHLESINGER,H.I., BROWN,H.C. J.Amer.chem.Soc.75,215(1953)
E 1-[7]

SCHNEIDER,H. s. REIMANN,H.

SCHÖNBERG,A. Präparative organische Photochemie.
Berlin 1958,Springer
T 1-[69]

SCHREIBER,J., LEIMGRUBER,W.,PESARO,M.,SCHUDEL,P.,ESCHENMOSER,A.
Angew.Chem.71,637(1959)
T 1-[15a]; T 9-[1]

SCHREIBER,J., LEIMGRUBER,W.,PESARO,M.,SCHUDEL,P.,ESCHENMOSER,A., THRELFALL,T.
Helv.chim.Acta 44,540(1961)
T 1-[15b]; T 9-[2]

SCHUDEL,P. s. SCHREIBER,J.

SCHULLER,W.H., MOORE,R.N., HAWKINS,J.E., LAWRENCE,R.V.
J.Org.Chem.27,1178(1962)
T 1-[56]

SCHULTE-ELTE,K.-H. s. SCHENCK,G.O.

SCHULZ,M. s. RIECHE,A.

SCHWYZER,R., SIEBER,P. Helv.chim.Acta 41,2190(1958)
T 1-[82]

SCOTT,G.P. s. ARNSTEIN,H.R.V.

SCOTT,G.P., TARBELL,D.S. J.Amer.chem.Soc.72,240(1950)
T 2-[20]; T 9-[4]

SETO,S. s. NOZOE,T.

SHARKEY,W.H. s. DRYSDALE,J.J.

SHELL Chem.Corp., New York, zit. in E.L.ELIEL
Stereochemistry of Carbon Compounds. S.303.
McGraw-Hill, New York 1962
T 1-[60]

SHIMANOUCHI,T. s. KURATANI,K.

SIEBER,P. s. SCHWYZER,R.

SINCLAIR,H.K. s. DRYSDALE,J.J.

SMITH,H.G. s. CHAPMAN,O.L.

SMITH,S.L. s. CHAPMAN,O.L.

SMITH,S.L. s. DAUBEN,W.G.

SOMERVILLE,A.R. s. COOK,J.W.

SORKIN,M. Helv.chim.Acta 29,246(1946)
T 2-[3]; T 3-[1]; E 3-[1]

SPENCER,T.A. s. van TAMELEN,E.E.

SPENCER,T.A. jr. Diss.Abs. 21,62(1960)
T 1-[14]

SPITELLER,G., SPITELLER-FRIEDMANN,M.
Österr.Chemiker-Ztg.62,382(1961);
vgl. Angew.Chem. 75,862(1963)
T 1-[92]

SPITELLER-FRIEDMANN,M. s. SPITELLER,G.

SRINIVASAN,R. s. CREMER,S.

SRINIVASAN,R. J.Amer.chem.Soc.84,3432(1962)
T 1-[42]

SRINIVASAN,R. J.Amer.chem.Soc.84,4141(1962)
T 1-[54]

STAHL,E. Angew.Chem.73,646(1961)
A -[4]

STAHL,E. Dünnschicht-Chromatographie.
Springer, Berlin 1962
A-[2]

STEINMETZ,R. s. SCHENCK,G.O.

von STOCKERT,K.RITTER s. ZEISEL,S.

STORY,P.R. J.Amer.chem.Soc.83,3347(1961)
T 1-[80]

STRUVE,H. Z.anal.Chem.12,164(1873)
T 1-[19]

SUTHERLAND,J.K. s. BUCHANAN,G.L.

T

TALAŠ,M. s. ŠANTAVÝ,F.

van TAMELEN,E.E., SPENCER,T.A., ALLEN,D.S., ORVIS,R.L.
J.Amer.chem.Soc.81,6341(1959)
T 1-[12]

van TAMELEN,E.E., SPENCER,T.A., ALLEN,D.S., ORVIS,R.L.
Tetrahedron 14,8(1961)
T 1-[13]

TARBELL,D.S. s. ARNSTEIN,H.R.V.

TARBELL,D.S. s. SCOTT,G.P.

TARBELL,D.S. s. KEMP,A.D.

TARBELL,D.S. s. NICHOLLS,G.A.

THIESSEN,W.E., s. DAUBEN,W.G.

THOMAS A. s. CURRAGH,E.F.

THRELFALL,T.s. SCHREIBER,J.

TOBIAS,H. s. BARBIER,M.

TOWNE,C. s. REIMANN,H.

TOYOOKA,Y. s. NOZOE,T.

TSUBOI,M. s. KURATANI,K.

U

UENO,Y. J.Pharm.Soc.Japan 73,1227ff.(1953);
C.A.48,12755(1954)
T 4-[2]

UFFER,A., SCHINDLER,O., ŠANTAVÝ,F.,REICHSTEIN,T.
Helv.chim.Acta 37,18(1954)
T 2-[19]; T 4-[5]; E 4-[1]

ULLYOT,G.E. s. HOROWITZ,R.M.

ULLYOT,G.E. s. RAFFAUF,R.F.

V

VELLUZ,L., MULLER,G. Bull.soc.chim.France 1955,198
T 3-[4]

de VRIES,J.L. s. KING,M.V.

W

WADDINGTON,G. s. HUBBARD,W.N.

WARD,H.R. s. MOORE,W.R.

WHITHAM,G.H. s. HURST,J.J.

WHITE,L.M., MORRIS,R.T. Analytic.Chem.24,1063(1952)
T 1-[86]

WILCOX,C.F., WINSTEIN,S., McMILLAN,W.G.
J.Amer.chem.Soc.82,5450(1960)
T 8-[12]

WILDMAN,W.C. in: R.H.F. MANSKE
The Alkaloids. Chemistry and Physiology.Vol.VI (Suppl.to Vol.I and II), Chapt.8, S.247.
Academic Press, New York 1960.
T 1-[6]; T 4-[1]

WILLIAMS,A.R. s. RAPOPORT,H.

von WILUCKI,I. s. SCHENCK,G.O.

WINDAUS,A. Sitzber.Heidelberg.Akad.Wiss.Math.-naturw.Kl.A, 1914, 18. Abhandl.
T 2-[9]

WINDAUS,A. Liebigs Ann.Chem.439,59(1924)
T 8-[6]

WINSTEIN,S. s. WILCOX,C.F.

WINTER,M. s. RUZICKA,L.

WULF,W. s. GREWE,R.

WYSS,E. s. BARBIER,M.

Y

YIP,R.W. s. de MAYO,P.

Z

ZEISEL,S., von STOCKERT,K.RITTER
Mh.Chem.34,1327(1913)
T 1-[89]

ZEISEL,S. Mh.Chem. 7,557(1886)
T 2-[2]; E 2-[1]

ZEISEL,S. Mh.Chem. 9,1 (1888)
T 2-[5]

ZEISEL,S., FRIEDRICH,A. Mh.Chem.34,1181(1913)
T 8-[4]

Fa.CARL ZEISS,Oberkochen Gebrauchsanweisung zum lichtelektrischen Präzisionspolarimeter 0.005°. (G 50-381-d)
A-[1]

Lebenslauf

Am 16. Januar 1933 wurde ich als Sohn des Studienrats Dr.phil. Kurt Kuhn und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Schwarz, zu Neidenburg/Ostpr. geboren. Ostern 1939 trat ich in die Grundschule in Marienwerder/Westpr. ein. Nach dem Besuch der Staatlichen Oberschulen in Strasburg/Westpr. (ab 1942), Brandenburg/Havel (ab 1945) und Soltau/Hann. (ab 1947) absolvierte ich im Februar 1951 die Reifeprüfung.

Im SS 1951 begann ich an der Georg-August-Universität in Göttingen mit dem Studium der Mineralogie, wechselte aber noch im gleichen Jahre zur Chemie über. Am 4.11.1955 bestand ich die Diplomvorprüfung. Nachdem ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. G.O.Schenck eine Diplomarbeit mit dem Titel "Zur Diensynthese fluoreszierender 1.4-Diphenylkonjugene mit molekularem Sauerstoff" angefertigt hatte, legte ich am 25.2.1959 das Diplomhauptexamen für Chemiker ab.

Anschließend übersiedelte ich mit dem Arbeitskreis meines Lehrers nach Mülheim/Ruhr, wo ich am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Abteilung Strahlenchemie (Direktor: Prof. Dr. G.O.Schenck), die vorliegende Arbeit abfaßte.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Bederke, Brockmann, Correns, Deuticke, Franck, Glemser, Graeser, Goubeau, Hilsch, Jagodzinsky, Jost, Kanitz, Kopfermann, Meyer, Musso, Pick, Pohl, Riedl, Rippel-Baldes, Schenck, Schlegel, Schneider, Wicke, Zemann.